

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001年2月1日 (01.02.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/07411 A1

(51) 国際特許分類: C07D 213/75, 213/81, 239/42, 239/47, 241/20, 241/40, 277/48, 277/82, 487/04, 519/00, 498/04, 409/12, 417/12, 401/10, A61K 31/4402, 31/44, 31/4439, 31/505, 31/50, 31/415, 31/426, 31/428, 31/553, 31/5383, 31/4545, 31/4436, 31/4155, A61P 43/00, 35/00

Kyoko) [JP/JP]. 本間光貴 (HONMA, Mitsutaka) [JP/JP]. 高橋郁子 (TAKAHASHI, Ikuko) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/04991

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

(22) 国際出願日: 2000年7月26日 (26.07.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願平11/211384 1999年7月26日 (26.07.1999) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8416 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo (JP).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書  
— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

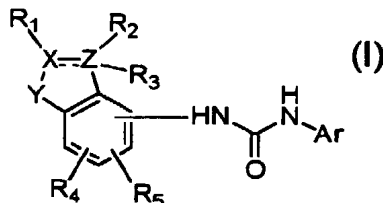
(72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 端山 俊 (HAYAMA, Takashi) [JP/JP]. 林 恭子 (HAYASHI,

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。



(54) Title: BIARYLUREA DERIVATIVES

(54) 発明の名称: ビアリールウレア誘導體



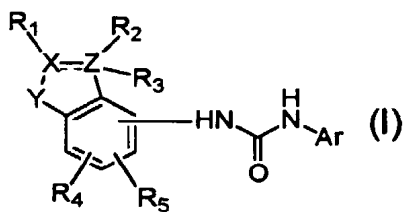
(57) Abstract: Compounds represented by general formula (I), (wherein Ar represents a nitrogenous heterocyclic aromatic group; X and Z each represents carbon, etc.; Y represents CO, etc.; R<sub>1</sub> represents hydrogen, etc.; R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> each represents hydrogen, etc.; R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> each represents hydrogen, etc.; and symbol — represents a single bond or double bond); a process for producing the same; and a use thereof. The compounds have a remarkable proliferation-inhibitory effect on tumor cells. A Cdk4 and/or Cdk6 inhibitor for use in the therapy of malignant tumor can hence be provided.

WO 01/07411 A1



(57) 要約:

本発明は、一般式 (I)



[式中、Ar は、含窒素複素芳香環基、X 及び Z は、炭素原子等、Y は、CO 等、R<sub>1</sub> は、水素原子等、R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> は、水素原子等、R<sub>4</sub> 及び R<sub>5</sub> は、水素原子等を示し、式 ≡ は、単結合又は二重結合を示す] で表される化合物、その製造法及びその用途に関するものである。

本発明によれば、本発明化合物は、腫瘍細胞に対して、顕著な増殖阻止作用を示すことから、悪性腫瘍の治療を目的とする Cdk 4 及び/又は Cdk 6 阻害剤等を提供することができる。

# 明 細 書

ビアリールウレア誘導体

## 5 技 術 分 野

本発明は、医薬として有用な、芳香環又は複素芳香環が二置換したビアリールウレア誘導体、その製造法及びその用途に関するものである。

## 背 景 技 術

- 10 正常細胞の増殖は、細胞周期に従って進行する細胞分裂とその停止が秩序正しく起こるのに対し、癌細胞の増殖は無秩序であることがその特徴とされていることから、細胞周期制御機構の異常が発癌又は癌の悪性化に直接関係すると推定されている。哺乳動物細胞の細胞周期は、サイクリン依存性キナーゼ（以下、「C d k」という。）ファミリーと呼ばれるセリン/スレオニンキナーゼによって制
- 15 御されており、C d kがその酵素活性を発現する為にはサイクリンと呼ばれる制御サブユニットと複合体を形成することが必要である。サイクリンもファミリーを形成しており、それぞれのC d k分子は細胞周期特異的に発現する限定されたサイクリン分子と複合体を形成することで、特定の細胞周期の進行を制御していると考えられている。例えばDタイプサイクリンは、C d k 4あるいはC d k 6
- 20 と結合してG 1期の進行を、サイクリンE-C d k 2はG 1/S境界を、サイクリンA-C d k 2はS期の進行を、さらにサイクリンB-c d c 2はG 2/Mの進行をそれぞれ制御している。なお、DタイプサイクリンにはD 1、D 2、D 3と3つのサブタイプが知られている。更に、C d kの活性はサイクリンとの結合のみならず、C d k分子のリン酸化/脱リン酸化、サイクリン分子の分解及びC
- 25 d k阻害蛋白質との結合により制御されていると考えられている [アドバンス・キャンサー・リサーチ (Advance Cancer Res.)、第66巻、181-212頁 (1995年) ; カレント・オピニオン・イン・セル・バイオロジー (Current Opin. Cell Biol.)、第7巻、77

3-780頁、(1995年);ネイチャー(Nature)、第374巻、131-134頁、(1995年)]。

哺乳動物細胞におけるCdk阻害蛋白質は、構造・性質の違いからCip/KipファミリーとINK4ファミリーの2種に大別される。前者は幅広くサイクリン-Cdk複合体を阻害するのに対し、後者はCdk4、Cdk6と結合してこれらを特異的に阻害する。[ネイチャー(Nature)、第366巻、704-707頁、(1993年);モレキュラー・アンド・セルラー・バイオロジー(Mol. Cell. Biol.)、第15巻、2627-2681頁、(1995年);ジーンズ・アンド・デベロプメント(Genes Dev.)、第9巻、1149-1163頁(1995年)]

前者の代表例には例えばp21(Sdi1/Cip1/Waf1)が挙げられ、このものは癌抑制遺伝子産物p53によりRNA転写が誘導される[ジーンズ・アンド・デベロプメント(Genes Dev.)、第9巻、935-944頁(1995年)]。

一方、例えばp16(INK4a/MTS1/CDK4I/CDKN2)は後者に属するCdk阻害蛋白質の1つである。p16遺伝子は、ヒト癌細胞において高頻度に異常の見られるヒト染色体9p21に存在し、実際、臨床においてp16遺伝子の欠失が多数報告されている。また、p16ノックアウトマウスにおける癌の発症頻度が高いことが報告されている[ネイチャー・ジェネティクス(Nature Genet.)、第8巻、27-32頁、(1994年);トレンドズ・イン・ジェネティクス(Trends Genet.)、第11巻、136-140頁、(1995年);セル(Cell)、第85巻、27-37頁、(1996年)]。

それぞれのCdkは細胞周期の特定の時期にある標的蛋白質をリン酸化することで細胞周期の進行を制御しているが、中でも網膜芽細胞腫(RB)蛋白質はもとも重要な標的蛋白質の一つと考えられている。RB蛋白質はG1期からS期への進行の鍵を握る蛋白質で、G1後期からS初期にかけて急速にリン酸化を受ける。そのリン酸化は細胞周期の進行に伴ってサイクリンD-Cdk4/Cdk6複合体、次いでサイクリンE-Cdk2複合体が担っていると考えられている。

RB蛋白質が高リン酸化体になるとそれまでG1前期に低リン酸化体RBと転写因子E2Fによって形成されていた複合体が解離する。その結果E2Fが転写活性体になると共にRB-E2F複合体によるプロモーター活性の抑制が解除され、E2F依存的な転写が活性化される。現在のところ、E2Fとそれを抑制するRB蛋白質、さらにRB蛋白質の機能を抑制的に制御するCdk4/Cdk6、それらのキナーゼ活性を調節するCdk阻害蛋白質およびDタイプサイクリンからなるCdk-RB経路が、G1期からS期への進行を制御する重要な機構ととらえられている [セル (Cell)、第58巻、1097-1105頁、(1989年) ;セル (Cell)、第65巻、1053-1061頁、(1991年) ;オンコジーン (Oncogene)、第7巻、1067-1074頁、(1992年) ;カレント・オピニオン・イン・セル・バイオロジー (Current Opin. Cell Biol.)、第8巻、805-814頁、(1996年) ;モレキュラー・アンド・セルラー・バイオロジー (Mol. Cell. Biol.)、第18巻、753-761頁、(1998年) ]。実際にE2Fの結合DNA配列は例えばS期に重要な多くの細胞増殖関連遺伝子上流に存在しており、このうちの複数の遺伝子でE2F依存的にG1後期からS初期にかけて転写が活性化されることが報告されている [ジ・エンボ・ジャーナル (EMBO J.)、第9巻、2179-2184頁、(1990年) ;モレキュラー・アンド・セルラー・バイオロジー (Mol. Cell. Biol.)、第13巻、1610-1618頁、(1993年) ]。

Cdk-RB経路を構成するいずれかの因子の異常、例えば機能的p16の欠失やサイクリンD1高発現やCdk4高発現や機能的RB蛋白質の欠失などがヒトの癌において高頻度に検出されている [サイエンス (Science)、第254巻、1138-1146頁、(1991年) ;キャンサー・リサーチ (Cancer Res.)、第53巻、5535-5541頁、(1993年) ;カレント・オピニオン・イン・セル・バイオロジー (Current Opin. Cell Biol.)、第8巻、805-814頁、(1996年) ]。これらは、いずれもG1期からS期への進行を促進する方向への異常であり、この経路が癌化あるいは癌細胞の異常増殖において重要な役割を担っていることは明らか

である。

Cdkファミリー阻害作用を有する公知の化合物としては、例えばflavopiridol（フラボピリドール）に代表される一連のクロモン誘導体が知られている。（WO97/16447、98/13344）。

- 5 また、本発明の化合物に構造的に近似する先行技術としては、例えばWO96/25157公報（引例A）、WO97/29743公報（引例B）、米国特許第5696138号公報（引例C）及び特開平2-115176号公報（引例D）が挙げられる。

- 10 引例A及び引例Bには、アリール基がN-及びN'-置換したウレア又はチオウレア誘導体が開示されている。しかしながら、引例A及び引例Bに記載されたアリール基と本発明の窒素複素芳香環基とは化学的に構造が全く異なるので、引例A及び引例Bに記載の化合物は、本発明とは直接には関係がない化合物であると言える。さらには引例A及び引例Bに記載の化合物の用途は、ケモカイン受容体拮抗物質に係り、例えば乾癬、アトピー性皮膚炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患、
- 15 アルツハイマー病等に対する疾患治療剤を目的とするものであり、本発明の用途とは全く関連性のないものである。

- 引例Cには、1個の窒素原子を有してもよい芳香環基および縮合してもよいベンゼン環基を有するウレア又はチオウレア誘導体が開示されている。しかしながら、引例Cの発明の主たる化合物は、2つのフェニル基がN-及びN'-置換したウレア誘導体であり、僅かに明細書第3欄（第11行目、第13行目及び第26行目）、第5欄（第17行目及び第19行目）、第7欄（第13行目及び第15行目）、第17欄（第24行目及び第42行目）、第20欄（下から14行目）等には、何れの箇所においても記載が共通する、ピリジル基がN'-置換した3種類
- 20
- 25 種類のウレア化合物が記載されているにすぎない。なお、このウレア化合物のN-置換基は、全てフェニル基であり、本発明化合物とは、化学構造が全く異なる。また引例Cの化合物において、N-置換基が縮合ベンゼン環となる場合、縮合部分は、飽和であっても不飽和であってもよいと定義されているものの、縮合環部分の置換基は言及されておらず、無置換の縮合環と解され（本発明は、オキソ基を有する）、さらに引例Cの具体的開示を見る限り、縮合ベンゼン環の開示例は

ナフチル基に限定されていることから、引例Cの化合物は本発明の化合物とは化学構造が異なり、両発明は直接関係しないものであると言える。

さらには引例Cに記載の化合物の用途は、第16欄に記載されているように、カリウムチャネル活性化物質に係り、例えばカリウムチャンネル依存性の痙攣、喘息、虚血等に対する疾患治療剤を目的とするものであり、本発明の用途とは全く関連性のないものである。

引例Dには、実施例7において、トリアジン基がN-置換し、9-フルオレノン基がN'-置換した尿素化合物が開示されている。

しかしながら、引例Dの発明は、放射性感受性組成物、即ち感光剤に係る発明であって、本発明とは発明の属する技術分野が全く異なる発明である上、前述の実施例7以外に類似する化合物は何ら言及されていない。その理由は、引例Dの化合物は、トリアジン核を基本骨格とし、光開始性部分がフルオレノン基を含む十数種類の置換基が採用され、トリアジン核に光開始性部分を連結させている基として、尿素を含む十数種の連結基の組合せが列挙されている関係で、様々な構造の化合物群が例示されているからである。従って、本発明の化合物及び本発明の用途は、実施例7の化合物を含めて引例Dの記載に基づいて、何ら想到できないものであり、引例Dは本発明とは直接関係しない発明であると言える。

したがって、本発明は、文献未記載の新規な化合物及び新規な用途に関する発明であって、上記引例AないしDに基づいては容易になし得ない発明である。

また、現在のところ、Cdk6阻害剤は具体的には知られていない。

上述したとおり、Cdkファミリー阻害作用を有する化合物には、クロモン誘導体が挙げられるが、これらの化合物のCdk4に対する阻害活性は、十分ではなく、一層阻害活性の高い化合物が求められている。さらに例えばCdk6等に対する異質な阻害活性を併せ持った新たな化合物が求められている。

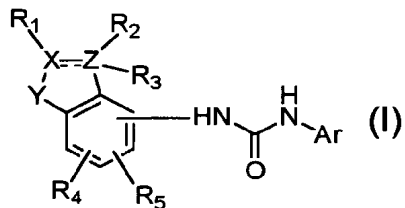
25

## 発 明 の 開 示

本発明者らは、優れたCdk4阻害作用又はCdk6阻害作用を有する化合物を提供することを目的として、鋭意研究した結果、ピアリアルウレア骨格を有する新規な化合物がCdk4及び/又はCdk6阻害作用を発揮することを見出し、

本発明を完成した。

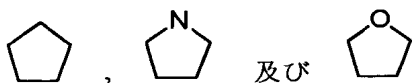
本発明は、一般式 (I)



[式中、Ar は、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラゾリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾチアゾリル基及びベンゾオキサゾリル基からなる群から選択される含窒素複素芳香環基であって、

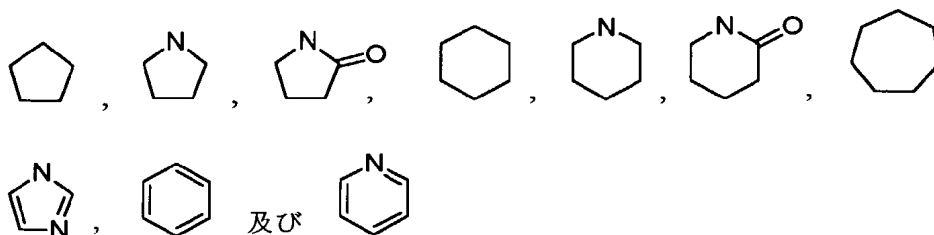
- (1) 低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換基並びに式：Y<sub>1</sub>-W<sub>1</sub>-Y<sub>2</sub>-R<sub>p</sub> (式中、R<sub>p</sub>は、水素原子又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基若しくは低級アルキニル基若しくは該置換基を適宜1ないし3個、さらには





- からなる群より選択される部分構造を含む2環性若しくは3環性の縮合環を有しているてもよい、シクロ低級アルキル基、アリール基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、フラザニル基、トリアゾリル基、ベンゾジオキサニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基若しくはイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基、 $W_1$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $NR_q$ 、 $SO_2NR_q$ 、 $N(R_q)SO_2NR_r$ 、 $N(R_q)SO_2$ 、 $CH(OR_q)$ 、 $CONR_q$ 、 $N(R_q)CO$ 、 $N(R_q)CONR_r$ 、 $N(R_q)COO$ 、 $N(R_q)CSO$ 、 $N(R_q)COS$ 、 $C(R_q)=CR_r$ 、 $C\equiv C$ 、 $CO$ 、 $CS$ 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)NR_q$ 、 $OC(S)NR_q$ 、 $SC(O)$ 、 $SC(O)NR_q$ 又は $C(O)O$ （ここにおいて、 $R_q$ 及び $R_r$ は、水素原子若しくは低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキ

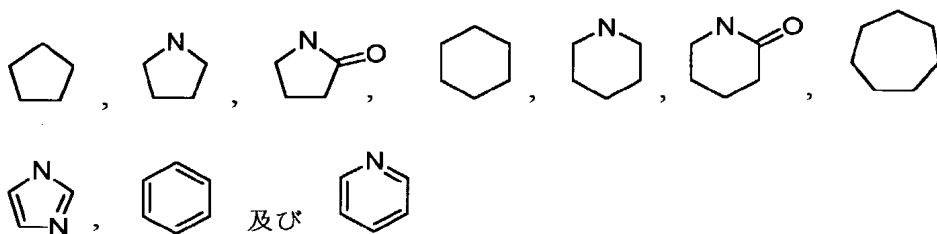
- ルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換基又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示す)、 $Y_1$ 及び $Y_2$ は、同一又は異なって、単結合又は該2環性若しくは3環性の縮合環を1個有していてもよい、直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基を示す)で示される置換基からなる群から選択される置換基であつて、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基を有していてもよい含窒素複素芳香環基、
- 15 (2) 低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、
- 20 低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基及び低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基からなる群より選択される置換基(以下、環上置換基と略す。)が結合する環上の炭素原子、その隣接する炭素原子並びに当該環上置換基上の炭素原子、酸素原子及び/又は窒素原子とともに一緒になつて、
- 25



からなる群より選択される5員ないし7員環を形成する含窒素複素芳香環基又は

(3) 式:  $Y_1-W_1-Y_2-R_p$  (式中、 $Y_1$ 、 $W_1$ 、 $Y_2$ 及び $R_p$ は前記の意味を有する) で表される置換基が結合する環上の炭素原子、その隣接する炭素原子並

5 びに当該置換基上の炭素原子、酸素原子及び/又は窒素原子とともに一緒になっ  
て、



からなる群より選択される5員ないし7員環を形成する含窒素複素芳香環基、X

及びZは、同一又は異なって、炭素原子若しくは窒素原子を示すか、適宜、結合

10 する、 $R_1$ 又は $R_2$ 及び/若しくは $R_3$ と一緒にあって、CH又は窒素原子、Yは、  
CO、SO又は $SO_2$ 、 $R_1$ は、水素原子若しくは式:  $Y_3-W_2-Y_4-R_5$  (式中、

$R_5$ は、水素原子又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アル

キル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、アリー

ル基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル

15 基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エ

チレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリ

ミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、

ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチ

リジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、

20 ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリル基、

チアジアゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、フラザニル基、トリア

ゾリル基、ベンゾジオキサニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基若しくはイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジニル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ

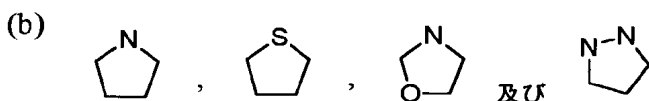
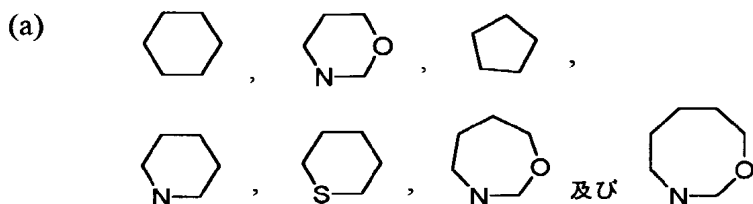
5 基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基、 $W_2$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $NR_t$ 、 $SO_2NR_u$ 、 $N(R_t)SO_2NR_u$ 、 $N(R_t)SO_2$ 、 $CH(OR_t)$ 、 $CONR_t$ 、 $N(R_t)CO$ 、 $N(R_t)CONR_u$ 、 $N(R_t)COO$ 、 $N(R_t)CSO$ 、 $N(R_t)COS$ 、 $C(R_v)=CR_r$ 、 $C\equiv C$ 、 $CO$ 、 $CS$ 、 $OC(O)$ 、

10  $OC(O)NR_t$ 、 $OC(S)NR_t$ 、 $SC(O)$ 、 $SC(O)NR_t$ 又は $C(O)O$ （ここにおいて、 $R_t$ 及び $R_u$ は、水素原子若しくは低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、

15 カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換基又は該置換基を適宜1ないし

20 3個有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示す)、 $Y_3$ 及び $Y_4$ は、同一又は異なって、単結合又は直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基を示す)で示される置換基、又は低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、

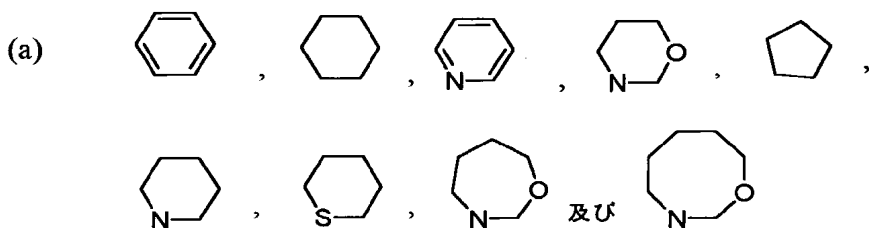
- 低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群から選択される置換基並びに式： $Y_3-W_2-Y_4-R_5$ 、（式中、 $R_5$ 、 $W_2$ 、 $Y_3$ 及び $Y_4$ は、前記の意味を有する）で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一若しくは異なる置換基を有してもよい低級アルキル基であるか、又は、Xと共に窒素原子を形成し、 $R_2$ 及び $R_3$ は、同一又は異なって、独立して水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基若しくは式： $Y_3-W_2-Y_4-R_5$ 、（式中、 $R_5$ 、 $W_2$ 、 $Y_3$ 及び $Y_4$ は、前記の意味を有する）で示される置換基であるか、 $R_2$ 及び $R_3$ の何れか一方が、 $R_1$ 及びXと共に一緒になって形成する、



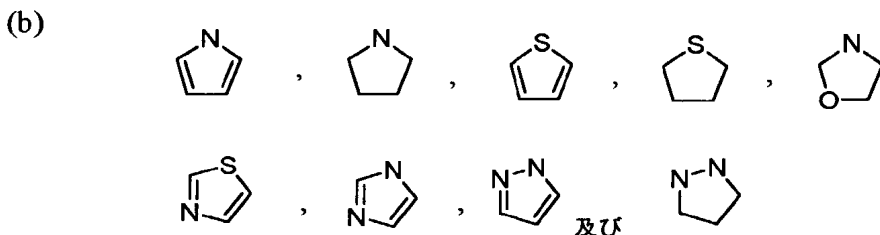
- からなる群より選択される飽和の5員ないし8員環基において、他方が結合して、環上の炭素原子若しくは窒素原子、当該環上の環上置換基に含まれる、炭素原子、

- 酸素原子及び／又は窒素原子とともに5員ないし7員環形成するか、又は一緒になって、スピロシクロ低級アルキル基、結合するZと共にオキシ基を形成するか、若しくは結合するZ、R<sub>1</sub>及びXと共に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1種若しくはそれ以上包含してもよく、低級アルキル基、置換基を有していてもよいスピロシクロ低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、
- 5 低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級
- 10 アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群から選択される置換基並びに式： $Y_1-W_1-Y_2-R_p$ （式中、R<sub>p</sub>、W<sub>1</sub>、Y<sub>1</sub>及びY<sub>2</sub>は、前記の意味を有する）で示される置換基
- 15 からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基、さらには、適宜1ないし3個の同一若しくは異なる置換基を有してもよいシクロ低級アルキル基、アリール基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリ
- 20 ジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、

ベンゾフラニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、フラザニル基、トリアゾリル基、ベンゾジオキサニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基並びにイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基からなる群より選択される環と縮合していてもよい、



10 並びに



からなる群より選択される飽和若しくは不飽和の5員ないし8員環基を形成し、 $R_4$ 及び $R_5$ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基若しくは式： $Y_3-W_2-Y_4-R_5$ （式中、 $R_5$ 、 $W_2$ 、 $Y_3$ 及び $Y_4$ は前記の意味を有する）で示される置換基又は低級アルキル基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低

- 級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群から選択される置換基並びに式： $Y_3-W_2-Y_4-R_5$ 。(式中、 $R_5$ 、 $W_2$ 、 $Y_3$ 及び $Y_4$ は前記の意味を有する)で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基を有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示し、式  $\equiv$  は、単結合又は二重結合を示す]で表される化合物又はその塩、その製造法及びその用途に関するものである。

次に、本明細書に記載された記号及び用語について説明する。

- 含窒素複素芳香環基とは、少なくとも1個の窒素原子を有する芳香環基を示し、上記窒素原子の他、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選択される1種又はそれ以上のヘテロ原子を有する芳香環基を示す。具体的には、例えばピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラゾリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾチアゾリル基又はベンゾオキサゾリル等が挙げられ、中でも例えばピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアゾリル基、ピラゾリル基又はイミダゾリル基等が好ましく、特に例えばピリジル基又はピラゾリル基等が特に好ましい。

- 低級アルキル基としては、炭素数1ないし6個の直鎖状または分岐状のアルキル基が好ましく、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられ、中でも、例えばメチル基、エチル基、ブチル基等が好適である。

ハロゲン原子とは、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、中でも例えばフッ素原子、塩素原子等が好適である。

低級アルカノイル基としては、カルボニル基に炭素数1ないし5個よりなるア



ルキル基が置換した基が好ましく、具体的には例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ペンタノイル基等が挙げられ、中でも例えばアセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基等が好ましい。

- 5 低級アルカノイルオキシ基とは、酸素原子に上記の低級アルカノイル基が置換した基を意味し、具体的には例えばアセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基、ペンタノイルオキシ基等が挙げられ、中でも例えばアセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ピバロイルオキシ基等が好ましい。
- 10 ヒドロキシ低級アルキル基としては、水酸基が置換した炭素数1ないし6個よりなるアルキル基等が好ましく、具体的には例えばヒドロキシメチル基、ジヒドロキシメチル基、トリヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシ-2-メチルエチル基、1-ヒドロキシ
- 15 ブチル基、1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、1-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルエチル基、1-ヒドロキシペンチル基、1-ヒドロキシ-2-メチルブチル基、1-ヒドロキシヘキシル基、1-ヒドロキシ-2-メチルペンチル基等が挙げられ、中でも例えばヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシ-2-メチルエチル基等が好ましい。
- 20 シアノ低級アルキル基としては、シアノ基が置換した炭素数1ないし6個よりなるアルキル基等が好ましく、具体的には例えばシアノメチル基、1-シアノエチル基、2-シアノエチル基、1-シアノプロピル基、2-シアノプロピル基、3-シアノプロピル基、1-シアノ-2-メチルエチル基、1-シアノブチル基、1-シアノ-2-メチルプロピル基、1-シアノ-2, 2-ジメチルエチル基、
- 25 1-シアノペンチル基、1-シアノ-2-メチルブチル基、1-シアノヘキシル基、1-シアノ-2-メチルペンチル基等が挙げられ、中でも例えばシアノメチル基、1-シアノエチル基、2-シアノシエチル基、1-シアノ-2-メチルエチル基等が好ましい。

ハロ低級アルキル基としては、ハロゲン原子が置換した炭素数1ないし6個よ

りなるアルキル基等が好ましく、具体的には例えばフルオロメチル基、クロロメチル基、ブロモメチル基、ヨードメチル基、ジフルオロメチル基、ジクロロメチル基、トリフルオロメチル基、1-フルオロエチル基、2-フルオロエチル基、1-クロロエチル基、2-クロロエチル基、1-クロロプロピル基、2-クロロプロピル基、1-フルオロ-2-メチルエチル基、1-クロロ-2-メチルエチル基、1-クロロブチル基、1-クロロ-2-メチルプロピル基、1-クロロ-2, 2-ジメチルエチル基、1-クロロペンチル基、1-クロロ-2-メチルブチル基、1-クロロヘキシル基、1-クロロ-2-メチルペンチル基等が挙げられ、中でも例えばクロロメチル基、トリフルオロメチル基、1-フルオロエチル基、1-クロロエチル基、1-クロロ-2-メチルエチル基等が好ましい。

カルボキシ低級アルキル基としては、カルボキシ基が置換した炭素数1ないし6個よりなるアルキル基等が好ましく、具体的には例えばカルボキシメチル基、1-カルボキシエチル基、2-カルボキシエチル基、1-カルボキシプロピル基、2-カルボキシプロピル基、3-カルボキシプロピル基、1-カルボキシ-2-メチルエチル基、1-カルボキシブチル基、1-カルボキシ-2-メチルプロピル基、1-カルボキシ-2, 2-ジメチルエチル基、1-カルボキシペンチル基、1-カルボキシ-2-メチルブチル基、1-カルボキシヘキシル基、1-カルボキシ-2-メチルペンチル基等が挙げられ、中でも例えばカルボキシメチル基、1-カルボキシエチル基、2-カルボキシエチル基、1-カルボキシ-2-メチルエチル基等が好ましい。

カルバモイル低級アルキル基としては、カルバモイル基が置換した炭素数1ないし6個よりなるアルキル基等が好ましく、具体的には例えばカルバモイルメチル基、1-カルバモイルエチル基、2-カルバモイルエチル基、1-カルバモイルプロピル基、2-カルバモイルプロピル基、3-カルバモイルプロピル基、1-カルバモイル-2-メチルエチル基、1-カルバモイルブチル基、1-カルバモイル-2-メチルプロピル基、1-カルバモイル-2, 2-ジメチルエチル基、1-カルバモイルペンチル基、1-カルバモイル-2-メチルブチル基、1-カルバモイルヘキシル基、1-カルバモイル-2-メチルペンチル基等が挙げられ、中でも例えばカルバモイルメチル基、1-カルバモイルエチル基、2-カルバモ

イルエチル基、1-カルバモイル-2-メチルエチル基等が好ましい。

低級アルコキシ基としては、酸素原子に炭素数1ないし6個よりなるアルキル基が置換した基等が好ましく、具体的には例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基等が挙げられ、中でも例えばメトキシ基、エトキシ基、イソプロピルオキシ基、tert-ブトキシ基等が好ましい。

低級アルコキシカルボニル基とは、カルボニル基に上記の低級アルコキシ基が置換した基を意味し、具体的には例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、イソヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられ、中でも例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等が好ましい。

低級アルキルカルバモイル基とは、カルバモイル基に上記の低級アルキル基がN-置換した置換基を示し、例えばN-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基、N-プロピルカルバモイル基、N-イソプロピルカルバモイル基、N-ブチルカルバモイル基、N-イソブチルカルバモイル基、N-tert-ブチルカルバモイル基、N-ペンチルカルバモイル基、N-ヘキシルカルバモイル基等が挙げられ、中でも例えばN-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基、N-ブチルカルバモイル基等が好適である。

ジ低級アルキルカルバモイル基とは、カルバモイル基に上記の低級アルキル基がN,N-ジ置換した置換基を示し、例えばN,N-ジメチルカルバモイル基、N,N-ジエチルカルバモイル基、N,N-ジプロピルカルバモイル基、N,N-ジイソプロピルカルバモイル基、N,N-ジブチルカルバモイル基、N,N-ジイソブチルカルバモイル基、N,N-ジtert-ブチルカルバモイル基、N,N-ジペンチルカルバモイル基、N,N-ジヘキシルカルバモイル基、N-エチル-N-メチルカルバモイル基、N-メチル-N-プロピルカルバモイル基等

が挙げられ、中でも例えばN, N -ジメチルカルバモイル基、 N, N -ジエチルカルバモイル基、 N, N -ジブチルカルバモイル基、N- エチル-N-メチルカルバモイル基、N -メチル-N-プロピルカルバモイル基等が好適である。

低級アルキルカルバモイルオキシ基とは、酸素原子に上記の低級アルキルカルバモイル基置換した置換基を示し、例えばN-メチルカルバモイルオキシ基、  
5 N-エチルカルバモイルオキシ基、 N-プロピルカルバモイルオキシ基、 N-イソプロピルカルバモイルオキシ基、 N-ブチルカルバモイルオキシ基、 N-イソブチルカルバモイルオキシ基、N-tert-ブチルカルバモイルオキシ基、N-ペンチルカルバモイルオキシ基、N-ヘキシルカルバモイルオキシ基等が挙げられ、中でも例えばN-メチルカルバモイルオキシ基、 N-エチルカルバモイルオキシ基、 N-ブチルカルバモイルオキシ基等が好適である。

ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基とは、酸素原子に上記のジ低級アルキルカルバモイルが置換した置換基を示し、例えばN, N-ジメチルカルバモイルオキシ基、 N, N-ジエチルカルバモイルオキシ基、 N, N-ジプロピルカルバモイルオキシ基、 N, N-ジイソプロピルカルバモイルオキシ基、 N, N-ジブチルカルバモイルオキシ基、 N, N-ジイソブチルカルバモイルオキシ基、 N, N-ジtert-ブチルカルバモイルオキシ基、 N, N-ジペンチルカルバモイルオキシ基、 N, N-ジヘキシルカルバモイルオキシ基、 N- エチル-N-メチルカルバモイルオキシ基、N -メチル-N-プロピルカルバモイルオキシ基  
15 等が挙げられ、中でも例えばN, N -ジメチルカルバモイルオキシ基、 N, N -ジエチルカルバモイルオキシ基、 N, N -ジブチルカルバモイルオキシ基、N-エチル-N-メチルカルバモイルオキシ基、N -メチル-N-プロピルカルバモイルオキシ基等が好適である。

低級アルキルアミノ基とは、アミノ基に上記の低級アルキル基がN-置換した置換基を示し、例えばN-メチルアミノ基、 N-エチルアミノ基、 N-プロピルアミノ基、 N-イソプロピルアミノ基、 N-ブチルアミノ基、 N-イソブチルアミノ基、 N-tert-ブチルアミノ基、 N-ペンチルアミノ基、 N-ヘキシルアミノ基等が挙げられ、中でも例えばN-メチルアミノ基、 N-エチルアミノ基、 N-ブチルアミノ基等が好適である。

- ジ低級アルキルアミノ基とは、アミノ基に上記の低級アルキル基がN, N-ジ置換した置換基を示し、例えばN, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、N, N-ジプロピルアミノ基、N, N-ジイソプロピルアミノ基、N, N-ジブチルアミノ基、N, N-ジイソブチルアミノ基、N, N-ジtert-ブチルアミノ基、N, N-ジペンチルアミノ基、N, N-ジヘキシルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-プロピルアミノ基等が挙げられ、中でも例えばN, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、N, N-ジブチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-プロピルアミノ基等が好適である。
- 5
- トリ低級アルキルアンモニオ基とは、アミノ基に上記の低級アルキル基がN, N, N-三置換した置換基を示し、例えばN, N, N-トリメチルアンモニオ基、N, N, N-トリエチルアンモニオ基、N, N, N-トリプロピルアンモニオ基、N, N, N-トリエチルアンモニオ基、N, N, N-トリイソプロピルアンモニオ基、N, N, N-トリブチルアンモニオ基、N, N, N-トリイソブチルアンモニオ基、N, N, N-トリtert-ブチルアンモニオ基、N, N, N-トリペンチルアンモニオ基、N, N, N-トリヘキシルアンモニオ基、N-エチル-N, N-ジメチルアンモニオ基、N, N-ジメチル-N-プロピルアンモニオ基等が挙げられ、中でも例えばN, N, N-トリメチルアンモニオ基、N, N, N-トリエチルアンモニオ基、N, N, N-トリブチルアンモニオ基、N-エチル-N, N-ジメチルアンモニオ基、N, N-ジメチル-N-プロピルアンモニオ基等が好適である。
- 10
- 15
- 20
- アミノ低級アルキル基としては、アミノ基が置換した炭素数1ないし6個よりなるアルキル基等が好ましく、具体的には例えばアミノメチル基、ジアミノメチル基、トリアミノメチル基、1-アミノエチル基、2-アミノエチル基、1-アミノプロピル基、2-アミノプロピル基、3-アミノプロピル基、1-アミノ-2-メチルエチル基、1-アミノブチル基、1-アミノ-2-メチルプロピル基、1-アミノ-2, 2-ジメチルエチル基、1-アミノシペンチル基、1-アミノ-2-メチルブチル基、1-アミノヘキシル基、1-アミノ-2-メチルペンチル基等が挙げられ、中でも例えばアミノメチル基、1-アミノエチル基、2-アミノエチル基、1-アミノ-2-メチルエチル基等が好ましい。
- 25

低級アルキルアミノ低級アルキル基とは、低級アルキル基に上記の低級アルキルアミノ基が置換した置換基を示し、例えばN-メチルアミノメチル基、N-エチルアミノメチル基、N-プロピルアミノメチル基、N-イソプロピルアミノメチル基、N-ブチルアミノメチル基、N-イソブチルアミノメチル基、N-tert-  
5 butylアミノメチル基、N-ペンチルアミノメチル基、N-ヘキシルアミノメチル基等が挙げられ、中でも例えばN-メチルアミノメチル基、N-エチルアミノメチル基、N-ブチルアミノメチル基等が好適である。

ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基とは、低級アルキル基に上記のジ低級アルキルアミノ基が置換した置換基を示し、例えばN, N-ジメチルアミノメチル  
10 基、N, N-ジエチルアミノメチル基、N, N-ジプロピルアミノメチル基、N, N-ジイソプロピルアミノメチル基、N, N-ジブチルアミノメチル基、N, N-ジイソブチルアミノメチル基、N, N-ジtert-butylアミノメチル基、N, N-ジペンチルアミノメチル基、N, N-ジヘキシルアミノメチル基、N-エチル-N-メチルアミノメチル基、N-メチル-N-プロピルアミノメチル基等が  
15 挙げられ、中でも例えばN, N-ジメチルアミノメチル基、N, N-ジエチルアミノメチル基、N, N-ジブチルアミノメチル基、N-エチル-N-メチルアミノメチル基、N-メチル-N-プロピルアミノメチル基等が好適である。

トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基とは、低級アルキル基に上記のトリ低級アルキルアンモニオ基が置換した置換基を示し、例えばN, N, N-トリ  
20 メチルアンモニオメチル基、N, N, N-トリエチルアンモニオメチル基、N, N, N-トリプロピルアンモニオメチル基、N, N, N-トリエチルアンモニオメチル基、N, N, N-トリイソプロピルアンモニオメチル基、N, N, N-トリブチルアンモニオメチル基、N, N, N-トリイソブチルアンモニオメチル基、N, N, N-トリtert-butylアンモニオメチル基、N, N, N-トリペンチルアンモニオメチル基、N, N, N-トリ  
25 ヘキシルアンモニオメチル基、N-エチル-N, N-ジメチルアンモニオメチル基、N, N-ジメチル-N-プロピルアンモニオメチル基等が挙げられ、中でも例えばN, N, N-トリメチルアンモニオメチル基、N, N, N-トリエチルアンモニオメチル基、N, N, N-トリブチルアンモニオメチル基、N-エチル-N, N-ジメチルアンモニオメチル基、N, N-ジメチル-N-プロピルアンモ

ニオメチル基等が好適である。

低級アルカノイルアミノ基とは、アミノ基に上記の低級アルカノイル基が置換した置換基を示し、例えばN-アセチルアミノ基、N-プロピオニルアミノ基、N-ブチリルアミノ基等が挙げられ、中でも例えばN-アセチルアミノ基、N-プロピオニルアミノ基等が好適である。

低級アロイルアミノ基とは、アミノ基にアロイル基が置換した置換基を示し、例えばN-ベンゾイルアミノ基、N-ナフチルカルボニルアミノ基等が挙げられ、中でも例えばN-ベンゾイルアミノ基等が好適である。

低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基とは、アミジノ低級アルキル基に上記の低級アルカノイル基が置換した置換基を示し、例えばN-アセチルアミジノメチル基、N-プロピオニルアミジノメチル基、N-ブチリルアミジノメチル基等が挙げられ、中でも例えばN-アセチルアミジノメチル基、N-プロピオニルアミジノメチル基等が好適である。

低級アルキルスルフィニル基とは、スルフィニル基に上記の低級アルキル基が置換した基を示し、例えばN-メチルスルフィニル基、N-エチルスルフィニル基、N-ブチルスルフィニル基等が挙げられ、中でも例えばN-メチルスルフィニル基、N-エチルスルフィニル基等が好適である。

低級アルキルスルホニル基とは、スルホニル基に上記の低級アルキル基が置換した基を示し、例えばN-メチルスルホニル基、N-エチルスルホニル基、N-ブチルスルホニル基等が挙げられ、中でも例えばN-メチルスルホニル基、N-エチルスルホニル基等が好適である。

低級アルキルスルホニルアミノ基とは、アミノ基に上記の低級アルキルスルホニル基がN-置換した置換基を示し、例えばN-メチルスルホニルアミノ基、N-エチルスルホニルアミノ基、N-ブチルスルホニルアミノ基等が挙げられ、中でも例えばN-メチルスルホニルアミノ基、N-エチルスルホニルアミノ基等が好適である。

低級アルコキシイミノ基とは、イミノ基に上記の低級アルコキシ基が置換した置換基を示し、例えばメトキシイミノ基、エトキシイミノ基、プロポキシイミノ基等が挙げられ、中でも例えばメトキシイミノ基、エトキシイミノ基等が好適で

ある。

低級アルケニル基としては、炭素数2ないし6個の直鎖状または分岐状のアルケニル基等が好ましく、例えばビニル基、1-プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、3-ブテニル基、1,3-ブタンジエニル基、2-ペンテニル基、4-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基等が挙げられ、中でも例えば1-プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基等が好適である。

低級アルキニル基としては、炭素数2ないし6個の直鎖状または分岐状のアルキニル基等が好ましく、例えば2-プロピニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、2-ペンチニル基等が挙げられ、中でも例えば2-プロピニル基、2-ブチニル基等が好適である。

シクロ低級アルキル基としては、炭素数3ないし10個の単環ないし2環性のアルキル基等が好ましく、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられ、中でも例えばシクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が好適である。

アリール基としては、炭素数6ないし15個よりなるアリール基が好ましく、例えばフェニル基、ナフチル基等が挙げられ、中でも例えばフェニル基等が好ましい。

芳香族複素環基としては、例えばイミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、フラザニル基、トリアゾリル基、ベンゾジオキサニル基及びメチレンジオキシフェニル基等が好ましく、中でも例えばイミダゾリル基、イソオキサゾリル基、



イソキノリル基、インドリル基、エチレンジオキシフェニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノリル基、ベンゾイミダゾリル基、チアゾリル基、チエニル基等が好ましく、特にピリジル基、ピラゾリル基等がより好適である。

- 5 脂肪族複素環基とは、単環または2もしくは3環からなる縮合環である脂肪族複素環基を示し、それらは飽和脂肪族複素環基であっても不飽和脂肪族複素環基であってもよい。具体的には、例えばイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、
- 10 ピロリニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基、テトラヒドロイソキノリニル基等が好ましく、中でも例えばイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、モルホリノ基、テトラヒドロイソキノリニル基等が好ましく、特にイソキサゾリニル基、テトラヒド
- 15 ロピリジル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、モルホリノ基、テトラヒドロイソキノリニル基等がより好ましい。

- アラルキル基としては、炭素数7~15個よりなるアラルキル基等が好ましく、具体的には例えばベンジル基、 $\alpha$ -メチルベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、 $\alpha$ -メチル(1-
- 20 ナフチル)メチル基、 $\alpha$ -メチル(2-ナフチル)メチル基、 $\alpha$ -エチル(1-ナフチル)メチル基、 $\alpha$ -エチル(2-ナフチル)メチル基、ジフェニルメチル基等、ジナフチルメチル基等が挙げられ、特に例えばベンジル基、 $\alpha$ -メチルベンジル基、フェネチル基等が好ましい。

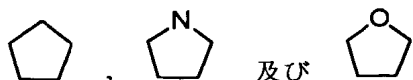
- 直鎖状又は分岐状の低級アルキレン基としては、炭素数1ないし6のアルキレン基等が好ましく、具体的には例えばメチレン基、エチレン基、プロピレン基、テトラメチレン基、ジメチルメチレン基、ジエチルメチレン基等が挙げられ、中
- 25 ても例えばメチレン基、エチレン基、プロピレン基、ジメチルメチレン基等が好適である。

スピロシクロ低級アルキル基としては、炭素数3ないし6個のスピロ環を形成

するアルキル基等が好ましく、例えばスピロシクロプロピル基、スピロシクロブチル基、スピロシクロペンチル基、スピロシクロヘキシル基等が挙げられ、中でも例えばスピロシクロペンチル基、スピロシクロヘキシル基等が好適である。

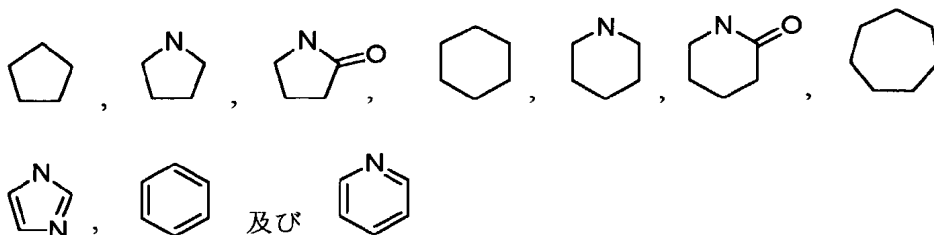
Ar とは、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラゾリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾチアゾリル基及びベンゾオキサゾリル基からなる群から選択される含窒素複素芳香環基を示し、中でも例えばピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基等が好ましく、特に例えばピリジル基、ピラゾリル基等がより好ましい。

当該含窒素複素芳香環基は、(1) 低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換基並びに式： $Y_1-W_1-Y_2-R_p$  (式中、 $R_p$  は、水素原子又は該置換基を適宜 1 ないし 3 個有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基若しくは低級アルキニル基若しくは該置換基を適宜 1 ないし 3 個、さらには



- からなる群より選択される部分構造を含む2環性若しくは3環性の縮合環を有していてもよい、シクロ低級アルキル基、アリール基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、フラザニル基、トリアゾリル基、ベンゾジオキサニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基若しくはイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基、 $W_1$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $NR_q$ 、 $SO_2NR_q$ 、 $N(R_q)SO_2NR_r$ 、 $N(R_q)SO_2$ 、 $CH(OR_q)$ 、 $CONR_q$ 、 $N(R_q)CO$ 、 $N(R_q)CONR_r$ 、 $N(R_q)COO$ 、 $N(R_q)CSO$ 、 $N(R_q)COS$ 、 $C(R_q)=CR_r$ 、 $C\equiv C$ 、 $CO$ 、 $CS$ 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)NR_q$ 、 $OC(S)NR_q$ 、 $SC(O)$ 、 $SC(O)NR_q$ 又は $C(O)O$ （ここにおいて、 $R_q$ 及び $R_r$ は、水素原子若しくは低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキ

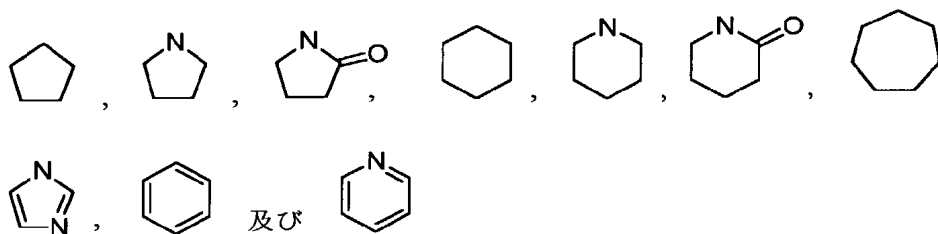
- ルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換基又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示す)、 $Y_1$ 及び $Y_2$ は、同一又は異なって、単結合又は該2環性若しくは3環性の縮合環を1個有していてもよい、直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基を示す)で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基を有していてもよく、
- (2) 低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基及び低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基からなる群より選択される置換基(以下、環上置換基と略す。)が結合する環上の炭素原子、その隣接する炭素原子並びに当該環上置換基上の炭素原子、酸素原子及び/又は窒素原子とともに一緒になって、



からなる群より選択される5員ないし7員環を形成することができ、

(3) 式： $Y_1-W_1-Y_2-R_p$  (式中、 $Y_1$ 、 $W_1$ 、 $Y_2$ 及び $R_p$ は前記の意味を有する) で表される置換基が結合する環上の炭素原子、その隣接する炭素原子並

5 びに当該置換基上の炭素原子、酸素原子及び/又は窒素原子とともに一緒になつて、



からなる群より選択される5員ないし7員環を形成することができる。

ここで、(1)の置換基の形態を、詳しく説明すると、具体的な置換基として

- 10 は、(1-1) 低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ
- 15 低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミ
- 20 ノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミ

ノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換基並びに

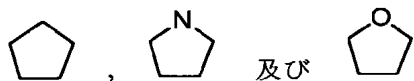
- (1-2) 式:  $Y_1-W_1-Y_2-R_p$  (式中、 $R_p$ は、水素原子又は低級アルキル基、低級アルケニル基若しくは低級アルキニル基若しくはシクロ低級アルキル基、
- 5 アリール基、芳香族複素環基若しくは脂肪族複素環基、 $W_1$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $NR_q$ 、 $SO_2NR_q$ 、 $N(R_q)SO_2NR_r$ 、 $N(R_q)SO_2$ 、 $CH(OR_q)$ 、 $CONR_q$ 、 $N(R_q)CO$ 、 $N(R_q)CONR_r$ 、 $N(R_q)COO$ 、 $N(R_q)CSO$ 、 $N(R_q)COS$ 、 $C(R_q)=CR_r$ 、 $C\equiv C$ 、 $CO$ 、 $CS$ 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)NR_q$ 、 $OC(S)NR_q$ 、 $SC(O)$ 、
- 10  $SC(O)NR_q$ 又は $C(O)O$  (ここにおいて、 $R_q$ 及び $R_r$ は、水素原子、該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、アリール基又はアラルキル基を示す)、 $Y_1$ 及び $Y_2$ は、同一又は異なって、単結合又は該2環性若しくは3環性の縮合環を1個有していてもよい、直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基を示す)で示される置換基からなる群から選択される置換基が挙げ
- 15 られ、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基が当該含窒素複素芳香環基に置換することができる。

- (1-1) において、好適な置換基は、例えば低級アルキル基、水酸基、ハロゲン原子、ホルミル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アル
- 20 ルコキシカルボニル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルキル
- 25 カノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ低級アルキル基等がより好ましい。

(1-2) の式:  $Y_1-W_1-Y_2-R_p$  において、 $R_p$ が低級アルキル基、低級アルケニル基若しくは低級アルキニル基又はシクロ低級アルキル基、アリール基、

- 芳香族複素環基若しくは脂肪族複素環基の場合、これらの各置換基は、低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換基を、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基が当該含窒素複素芳香環基に置換することができる。

$R_p$ がシクロ低級アルキル基、アリール基、芳香族複素環基又は脂肪族複素環基の場合、これらの各置換基は、上記置換基に加えて、



- からなる群より選択される部分構造を含む2環性若しくは3環性の縮合環を有することができる。

- 式： $Y_1-W_1-Y_2-R_p$ において、 $W_1$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $NR_q$ 、 $SO_2NR_q$ 、 $N(R_q)SO_2NR_r$ 、 $N(R_q)SO_2$ 、 $CH(OR_q)$ 、 $CONR_q$ 、 $N(R_q)CO$ 、 $N(R_q)CONR_r$ 、 $N(R_q)COO$ 、 $N(R_q)CSO$ 、 $N(R_q)COS$ 、 $C(R_q)=CR_r$ 、 $C\equiv C$ 、 $CO$ 、 $CS$ 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)NR_q$ 、 $OC(S)NR_q$ 、 $SC(O)$ 、 $SC(O)NR_q$ 又は $C(O)O$ （ここにおいて、 $R_q$ 及び $R_r$ は、水素原子若しくは低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカ

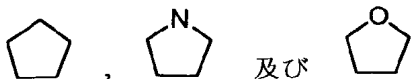
ノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、  
 5 ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルア  
 10 ミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換基又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、アリアル基若しくはアラルキル基を示す)を示し、中でも例えば酸素原子、硫黄  
 15 原子、 $\text{NR}_q$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}_q$ 、 $\text{N}(\text{R}_q)\text{SO}_2$ 、 $\text{CONR}_q$ 、 $\text{N}(\text{R}_q)\text{CO}$ 、 $\text{N}(\text{R}_q)\text{COO}$ 、 $\text{C}(\text{R}_q)=\text{CR}_r$ 、 $\text{OC}(\text{O})$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}_q$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 等が好ましく、特に例えば $\text{NR}_q$ 、 $\text{N}(\text{R}_q)\text{SO}_2$ 、 $\text{CONR}_q$ 、 $\text{N}(\text{R}_q)\text{CO}$ 、 $\text{N}(\text{R}_q)\text{COO}$ 、 $\text{OC}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 等が好ましい。

なお、 $W_1$ 中の $R_q$ 及び $R_r$ は、水素原子若しくは低級アルキル基、シクロ低級  
 20 アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシ  
 25 カルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、ト



- リ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換基又は
- 5 該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、アリアル基若しくはアラルキル基を示す。該低級アルキル基、該アリアル基若しくは該アラルキル基は、低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換
- 10 基を適宜1ないし3個有することができる。

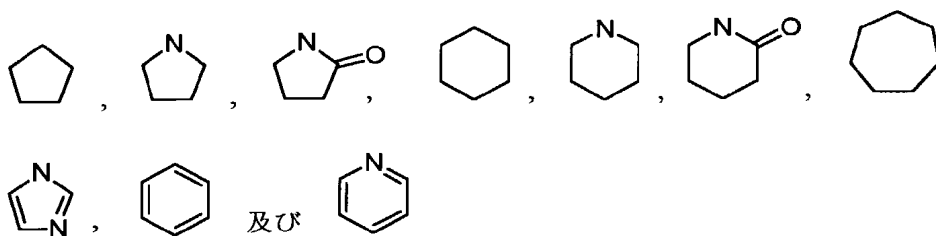
式： $Y_1-W_1-Y_2-R_p$ において、同一又は異なって、単結合又は直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基を示す。該直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基は、上記の



- 25 からなる群より選択される部分構造を含む2環性若しくは3環性の縮合環を1個有することができる。

次に、(2)の置換基の形態を詳しく説明すると、本置換基は、上記の含窒素複素芳香環基上の置換基の内、例えば低級アルキル基、低級アルカノイル基、低

- 級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基等の置換基置が関与し、これらの環上置換基が結合する環上の炭素原子、その隣接する炭素原子並びに当該環上置換基上の炭素原子、酸素原子及び／又は窒素原子とともに一緒になって、

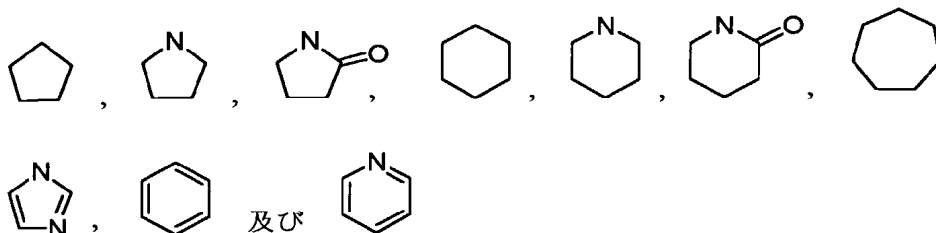


- 15 からなる群より選択される5員ないし7員環を形成されたものである。

- なお、該環上置換基としては、例えば低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基等が好ましく、中でも、例えば低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基等がより好ましい。

- 25 次に、(3)の置換基の形態を詳しく説明すると、本置換基は、式： $Y_1-W_1-$

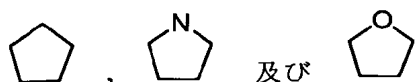
$Y_2-R_p$  (式中、 $Y_1$ 、 $W_1$ 、 $Y_2$ 及び $R_p$ は前記の意味を有する) で表される置換基が結合する環上の炭素原子、その隣接する炭素原子並びに当該置換基上の炭素原子、酸素原子及び/又は窒素原子とともに一緒になって形成された、



5 からなる群より選択される5員ないし7員環等を意味する。

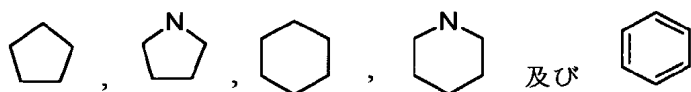
当該含窒素複素芳香環基の置換基又は形成基は、(1)、(2)及び(3)の何れにおいても好ましいが、好適な形態は、

- (1') 低級アルキル基、水酸基、ハロゲン原子、ホルミル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基及び低級アルキルスルホニルアミノ基からなる群より
- 10 級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基及び低級アルキルスルホニルアミノ基からなる群より
- 15 選択される置換基並びに式： $Y_{1a}-W_{1a}-Y_{2a}-R_{pa}$  (式中、 $R_{pa}$ は、水素原子又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基若しくは低級アルキニル基若しくは該置換基を適宜1ないし3個、さらには

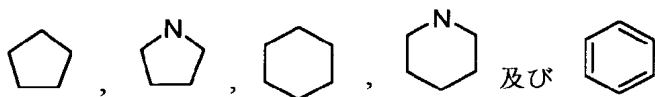


- 20 からなる群より選択される部分構造を含む2環性若しくは3環性の縮合環を有していてもよい、シクロ低級アルキル基、アリール基、イミダゾリル基、イソキサゾリル基、イソキノリル基、インドリル基、エチレンジオキシフェニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノリル基、ベンゾイミダゾリル基、チアゾリル基、チエニル基及びトリアゾリル基からなる群よ

- り選択される芳香族複素環基若しくはイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、モルホリノ基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基、 $W_{1a}$ は、
- 5 酸素原子、硫黄原子、 $NR_{qa}$ 、 $SO_2NR_{qa}$ 、 $N(R_{qa})SO_2$ 、 $CONR_{qa}$ 、 $N(R_{qa})CO$ 、 $N(R_{qa})COO$ 、 $C(R_{qa})=CR_{ra}$ 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)NR_{qa}$ 又は $C(O)O$ （ここにおいて、 $R_{qa}$ 及び $R_{ra}$ は、水素原子、低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、水酸基、ハロゲン原子、ホルミル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基及び低級アルキルスルホニルアミノ基からなる群より選択される置換基又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示す)、 $Y_{1a}$ 及び $Y_{2a}$ は、同一又は異なって、単結合又は該2環性若しくは3環性の縮合環を1個有していてもよい、直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基を示す)で示される置換基からなる群から選択される置換基、
- 10
- 20
- (2') 低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基及びアロイルアミノ基からなる群より選択される置換基が結合する環上の炭素原子、その隣接する炭素原子並びに当該環上置換基上の炭素原子、酸素原子及び/又は窒素原子とともに一緒になって、
- 25

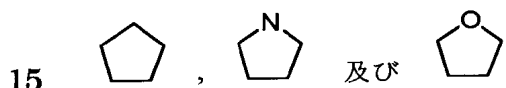


からなる群より選択される5員ないし6員環を形成する含窒素複素芳香環基又は  
 (3')式:  $Y_{1a}-W_{1a}-Y_{2a}-R_{pa}$  (式中、 $Y_{1a}$ 、 $W_{1a}$ 、 $Y_{2a}$  及び  $R_{pa}$  は前記  
 の意味を有する) で表される置換基が結合する環上の炭素原子、その隣接する炭  
 5 素原子並びに当該置換基上の炭素原子、酸素原子及び/又は窒素原子とともに一  
 緒になって、



からなる群より選択される5員ないし6員環であり、さらには、

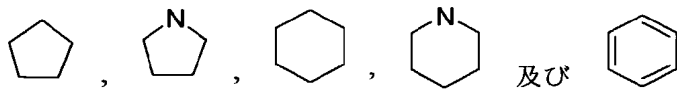
- (1'') 水酸基、ハロゲン原子、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級  
 10 アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基及び低  
 級アルキルアミノ低級アルキル基からなる群より選択される置換基並びに式:  $Y_{1b}-W_{1b}-Y_{2b}-R_{pb}$  (式中、 $R_{pb}$  は、水素原子又は該置換基を適宜1ないし  
 3個有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基若しくは低級アルキ  
 ニル基若しくは該置換基を適宜1ないし3個、さらには



からなる群より選択される部分構造を含む2環性若しくは3環性の縮合環を有し  
 ていてもよい、シクロ低級アルキル基、アリール基、ピリジル基及びピラゾリル  
 基からなる群より選択される芳香族複素環基若しくはイソキサゾリニル基、テト  
 ラヒドロピリジル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、モル  
 20 ホリノ基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複  
 素環基、 $W_{1b}$  は、 $NR_{qb}$ 、 $N(R_{qb})SO_2$ 、 $CONR_{qb}$ 、 $N(R_{qb})CO$ 、 $N$   
 $(R_{qb})COO$ 、 $OC(O)$  又は  $C(O)O$  (ここにおいて、 $R_{qb}$  及び  $R_{rb}$  は、

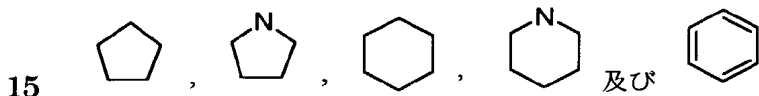
- 水素原子若しくは水酸基、ハロゲン原子、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキ  
 シ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基  
 25 及び低級アルキルアミノ低級アルキル基からなる群より選択される置換基又は該  
 置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若し

くはアラルキル基を示す)、 $Y_{1b}$ 及び $Y_{2b}$ は、同一又は異なって、単結合又は該2環性若しくは3環性の縮合環を1個有していてもよい、直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基を示す)で示される置換基からなる群から選択される置換基、  
 (2'') 低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基及び低級アルキルアミノ低級アルキル基からなる群より選択される置換基が結合する環上の炭素原子、その隣接する炭素原子並びに当該環上置換基上の炭素原子、酸素原子及び/又は窒素原子とともに一緒にあって、



10 からなる群より選択される5員ないし6員環又は

(3'') 式： $Y_{1b}-W_{1b}-Y_{2b}-R_{pb}$  (式中、 $Y_{1b}$ 、 $W_{1b}$ 、 $Y_{2b}$ 及び $R_{pb}$ は前記の意味を有する) で表される置換基が結合する環上の炭素原子、その隣接する炭素原子並びに当該置換基上の炭素原子、酸素原子及び/又は窒素原子とともに一緒にあって、



からなる群より選択される5員ないし6員環等が好適である。

X及びZは、同一又は異なって、炭素原子若しくは窒素原子を示すか、適宜、結合する、 $R_1$ 又は $R_2$ 及び/若しくは $R_3$ と一緒にあって、CH又は窒素原子を示す。

20 Yは、CO、SO又は $SO_2$ を示す。

$R_1$ は、水素原子若しくは式： $Y_3-W_2-Y_4-R_5$  (式中、 $R_5$ は、水素原子又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、アリール基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリ

- ル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、フラザニル基、トリアゾリル基、ベンゾジ
- 5 オキサニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基若しくはイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族
- 10 複素環基、 $W_2$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $NR_t$ 、 $SO_2NR_t$ 、 $N(R_t)SO_2NR_u$ 、 $N(R_t)SO_2$ 、 $CH(OR_t)$ 、 $CONR_t$ 、 $N(R_t)CO$ 、 $N(R_t)CONR_u$ 、 $N(R_t)COO$ 、 $N(R_t)CSO$ 、 $N(R_t)COS$ 、 $C(R_v)=CR_r$ 、 $C\equiv C$ 、 $CO$ 、 $CS$ 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)NR_t$ 、 $OC(S)NR_t$ 、 $SC(O)$ 、 $SC(O)NR_t$ 又は $C(O)O$ （ここ
- 15 において、 $R_t$ 及び $R_u$ は、水素原子若しくは低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、
- 20 低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル
- 25 基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換基又は該置換基を適宜1ないし3個有し

- ていてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示す)、 $Y_3$ 及び $Y_4$ は、同一又は異なって、単結合又は直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基を示す)で示される置換基、又は低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群から選択される置換基並びに式： $Y_3-W_2-Y_4-R_s$ 。(式中、 $R_s$ 、 $W_2$ 、 $Y_3$ 及び $Y_4$ は、前記の意味を有する)で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一若しくは異なる置換基を有してもよい低級アルキル基であるか、又は、Xと共に窒素原子を形成する。
- 20 ここで、 $R_1$ の形態を、詳しく説明すると、 $R_1$ は、水素原子又は式： $Y_3-W_2-Y_4-R_s$ 。(式中、 $R_s$ 、 $W_2$ 、 $Y_3$ 及び $Y_4$ は、前記の意味を有する)で示される置換基であるか、適宜1ないし3個の同一若しくは異なる置換基を有してもよい低級アルキル基であるか、又は、Xと共に窒素原子を形成することが挙げられる。
- 式： $Y_3-W_2-Y_4-R_s$ において、 $R_s$ は、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、アリール基、芳香族複素環基又は脂肪族複素環基等であり、これらの各置換基は、低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、



カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、  
 低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオ  
 キシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキ  
 シ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級ア  
 5 アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル  
 基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級ア  
 ルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルア  
 ミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル  
 基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシ  
 10 イミノ基からなる群より選択される置換基を適宜1ないし3個有することができる。  
 なお、好ましい置換基群は、Ar上の置換基と同様に列挙することができる。

式： $Y_3-W_2-Y_4-R_5$ において、 $W_2$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子、S  
 O、 $SO_2$ 、 $NR_t$ 、 $SO_2NR_u$ 、 $N(R_t)SO_2NR_u$ 、 $N(R_t)SO_2$ 、 $CH$   
 (OR<sub>t</sub>)、 $CONR_t$ 、 $N(R_t)CO$ 、 $N(R_t)CONR_u$ 、 $N(R_t)COO$ 、  
 15  $N(R_t)CSO$ 、 $N(R_t)COS$ 、 $C(R_v)=CR_r$ 、 $C\equiv C$ 、CO、CS、  
 OC(O)、OC(O)NR<sub>t</sub>、OC(S)NR<sub>t</sub>、SC(O)、SC(O)NR<sub>t</sub>又はC(O)Oを示す。ここにおいて、 $R_t$ 及び $R_u$ は、水素原子若しくは低級  
 アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カ  
 ルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、  
 20 ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カル  
 ボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級  
 アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシ  
 カルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキ  
 ルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、  
 25 ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低  
 級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、  
 低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、ト  
 リ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイ  
 ルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィ

ニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換基又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基であり、該低級アルキル基、該アリール基又は該アラルキル基の各置換基は、 $R_s$ と同様に、置換基を適宜1ないし3個有することができる。

式： $Y_3-W_2-Y_4-R_s$ において、 $Y_3$ 及び $Y_4$ は、同一又は異なって、単結合又は直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基を示す。

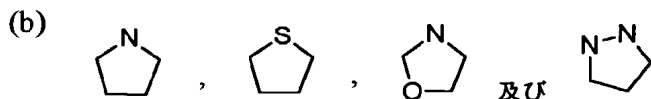
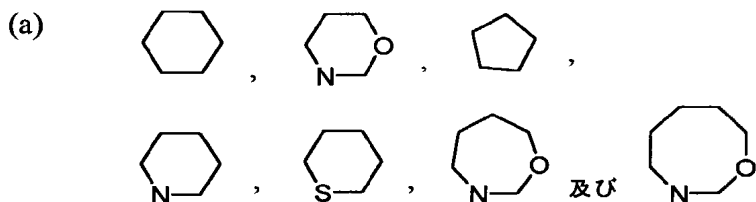
- $R_1$ の好ましい例は、例えば水素原子若しくは式： $Y_{3a}-W_{2a}-Y_{4a}-R_{sa}$ （式中、 $R_{sa}$ は、水素原子又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロ低級アルキル基、アリール基及びインドリル基からなる群より選択される芳香族複素環基若しくはテトラヒドロピリジル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基及びモルホリノ基からなる群より選択される脂肪族複素環基、 $W_{2a}$ は、単結合、 $NR_{ta}$ 、 $CH(OR_{ta})$ 、 $CONR_{ta}$ 、 $N(R_{ta})CO$ 、 $N(R_{ta})COO$ 、 $OC(O)NR_{ta}$ 又は $C(O)O$ （ここにおいて、 $R_{ta}$ 及び $R_{ua}$ は、水素原子、該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、アリール基又はアラルキル基を示す）、 $Y_{3a}$ 及び $Y_{4a}$ は、同一又は異なって、単結合又は直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基又は低級アルキル基、水酸基、カルバモイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基及びアロイルアミノ基からなる群から選択される置換基並びに式： $Y_{3a}-W_{2a}-Y_{4a}-R_{sa}$ （式中、 $R_{sa}$ 、 $W_{2a}$ 、 $Y_{3a}$ 及び $Y_{4a}$ は、前記の意味を有する）で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一若しくは異なる置換基を有してもよい低級アルキル基であるか、又は、 $X$ と共に窒素原子を形成する場合は挙げられ、特に水素原子若しくは式： $Y_{3b}-W_{2b}-Y_{4b}-R_{sb}$ （式中、 $R_{sb}$ は、水素原子又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、

低級アルキル基、シクロ低級アルキル基及びアリール基、 $W_{2b}$ は、単結合、 $N(R_{1b})COO$ 又は $C(O)O$ （ここにおいて、 $R_{1b}$ は、水素原子、該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、アリール基又はアラルキル基を示す）、 $Y_{3b}$ 及び $Y_{4b}$ は、同一又は異なって、単結合又は直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基又はヒドロキシ低級アルキル基及び式： $Y_{3b}-W_{2b}-Y_{4b}-R_{sb}$ （式中、 $R_{sb}$ 、 $W_{2b}$ 、 $Y_{3b}$ 及び $Y_{4b}$ は、前記の意味を有する）で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一若しくは異なる置換基を有してもよい低級アルキル基であるか、又は、 $X$ と共に窒素原子を形成する場合は挙げられる。

10  $R_2$ 及び $R_3$ は、同一又は異なって、

(i) 独立して水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基若しくは式： $Y_3-W_2-Y_4-R_s$ （式中、 $R_s$ 、 $W_2$ 、 $Y_3$ 及び $Y_4$ は、前記の意味を有する）で示される置換基であるか、

(ii)  $R_2$ 及び $R_3$ の何れか一方が、 $R_1$ 及び $X$ と共に一緒になって形成する、



からなる群より選択される飽和の5員ないし8員環基において、他方が結合して、環上の炭素原子若しくは窒素原子、当該環上の環上置換基に含まれる、炭素原子、

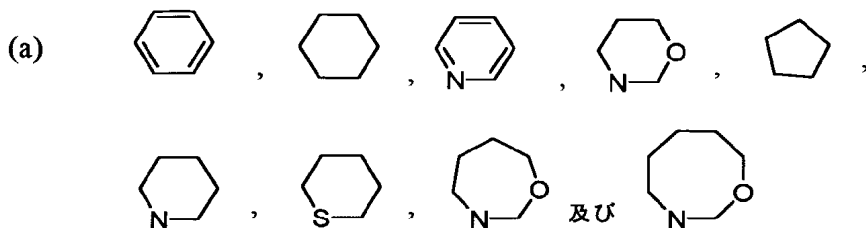
20 酸素原子及び／又は窒素原子とともに5員ないし7員環形成するか、

(iii) 又は一緒になって、スピロシクロ低級アルキル基、結合する $Z$ と共にオキソ基を形成するか、若しくは結合する $Z$ 、 $R_1$ 及び $X$ と共に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1種若しくはそれ以上

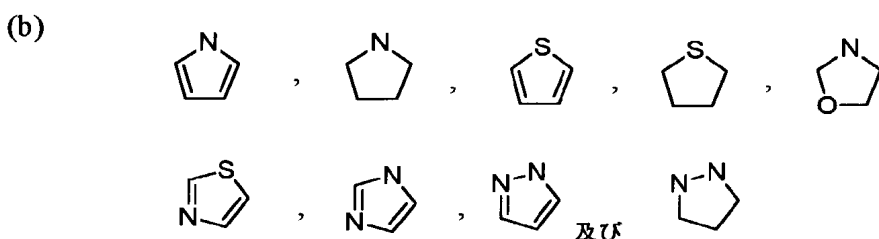
25 アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カ

- ルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群から選択される置換基並びに式： $Y_1-W_1-Y_2-R_p$ （式中、 $R_p$ 、 $W_1$ 、 $Y_1$ 及び $Y_2$ は、前記の意味を有する）で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基、さらには、適宜1ないし3個の同一若しくは異なる置換基を有してもよいシクロ低級アルキル基、アリール基、イミダゾリル基、イソキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インドゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、フラザニル基、トリアゾリル基、ベンゾジオキサニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基並びにイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホ

リノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基からなる群より選択される環と縮合していてもよい、



5 並びに



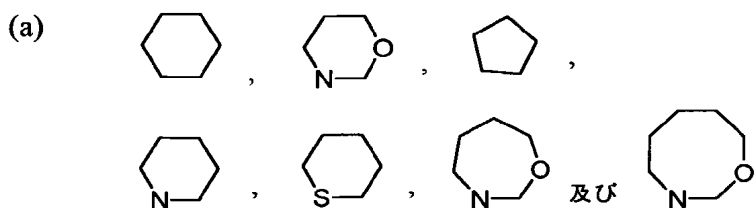
からなる群より選択される飽和若しくは不飽和の5員ないし8員環基を形成する。

ここで、 $R_2$ 及び $R_3$ を具体的に説明すると、(i)  $R_2$ 及び $R_3$ は、同一又は異なって、独立して置換基を担う場合、(ii)  $R_2$ 及び $R_3$ の何れか一方が他の置換基と共に一緒になって置換基を形成し、形成された当該置換基と他方が一緒になってさらなる置換基を形成する場合及び(iii)  $R_2$ 及び $R_3$ が一緒になって置換基を形成したり、 $R_2$ 及び $R_3$ が他の置換基等と一緒に一緒になって置換基を形成する場合の何れの場合も本発明に包含される。

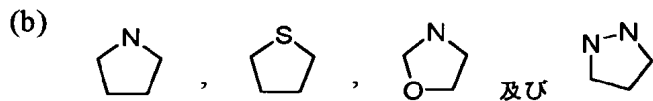
次に、 $R_2$ 及び $R_3$ の置換基の各態様について説明する。

15 (i)  $R_2$ 及び $R_3$ は、水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基又は式： $Y_3-W_2-Y_4-R_5$ （式中、 $R_5$ 、 $W_2$ 、 $Y_3$ 及び $Y_4$ は、前記の意味を有する）で示される置換基を意味し、同一でも異なってもよく、それぞれ依存することなく、独立している。

(ii)  $R_2$ 及び $R_3$ の何れか一方が、 $R_1$ 及びXと共に一緒になって



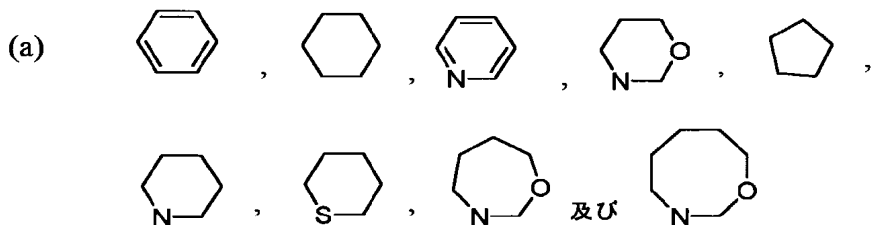
並びに



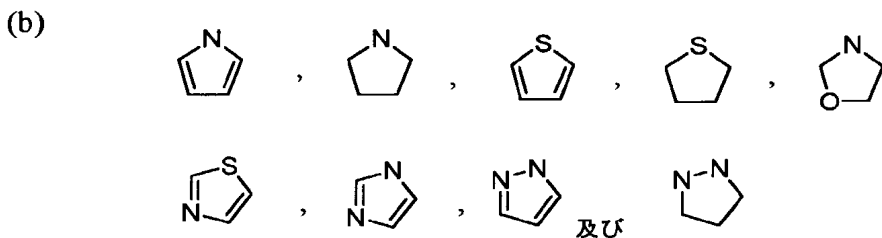
5 からなる群より選択される飽和の5員ないし8員環を形成し、他方は、当該5員ないし8員環と一緒にあって、当該環上の炭素原子若しくは窒素原子、当該環上の環上置換基に含まれる、炭素原子、酸素原子及び／又は窒素原子と共に5員ないし7員環を形成することができる。

(i i i)  $R_2$ 及び $R_3$ は、(i i i - 1)と一緒にあって、スピロシクロ低級アルキル基を形成するか、(i i i - 2)結合するZと共にオキソ基を形成するか、

10 (i i i - 3)結合するZ、 $R_1$ 及びXと共に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1種若しくはそれ以上包含してもよい



並びに



15 からなる群より選択される飽和若しくは不飽和の5員ないし8員環基を形成することができる。

20 当該飽和若しくは不飽和の5員ないし8員環基は、低級アルキル基、置換基を有していてもよいスピロシクロ低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アル

キルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群から選択される置換基並びに式： $Y_1-W_1-Y_2-R_p$ （式中、 $R_p$ 、 $W_1$ 、 $Y_1$ 及び $Y_2$ は、前記の意味を有する）で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基を有することができる。

なお、スピロシクロ低級アルキル基の置換基としては、例えば低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、アリール基等が挙げられ、中でも例えば低級アルキル基、低級アルコキシ基等が好ましい。

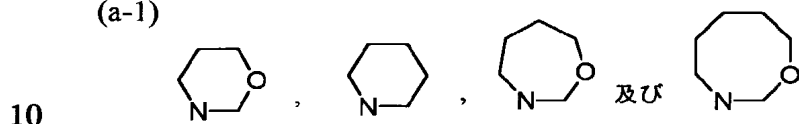
当該飽和若しくは不飽和の5員ないし8員環基は、さらには、シクロ低級アルキル基、アリール基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、フラザニル基、トリアゾリル基、ベンゾジオキサニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基並びにイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジニル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、ペペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及び

テトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基からなる群より選択される環と縮合することができる。

この縮合環は、適宜1ないし3個の同一若しくは異なる置換基を有することができる。具体的な置換基は、Ar上の置換基と同様のものを例示することができる。

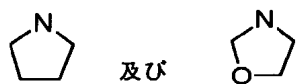
- 5  $R_2$ 及び $R_3$ は、(i)、(ii)及び(iii)の何れにおいても好ましいが、好適な形態は、同一又は異なって、独立して水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基若しくは式： $Y_{3a}-W_{2a}-Y_{4a}-R_{5a}$ （式中、 $R_{5a}$ 、 $W_{2a}$ 、 $Y_{3a}$ 及び $Y_{4a}$ は、前記の意味を有する）で示される置換基であるか、 $R_{2a}$ 及び $R_{3a}$ の何れか一方が、 $R_{1a}$ 及び $Xa$ と共に一緒になって形成する、

(a-1)



並びに

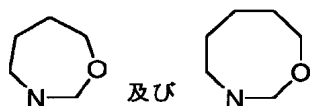
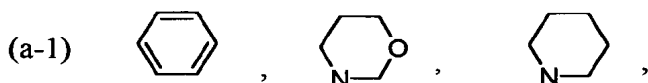
(b-1)



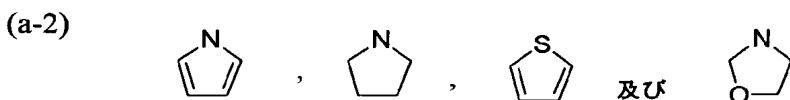
- からなる群より選択される飽和の5員ないし8員環基において、他方が結合して、環上の炭素原子若しくは窒素原子、当該環上の環上置換基に含まれる、炭素原子、酸素原子及び／又は窒素原子とともに5員ないし7員環形成するか、又は一緒になって、スピロシクロ低級アルキル基、結合するZと共にオキシ基を形成するか、若しくは結合する $Z_a$ 、 $R_{1a}$ 及び $Xa$ と共に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1種若しくはそれ以上包含してもよく、低級アルキル基、置換基を有していてもよいスピロシクロ低級アルキル基、水酸基、
- 20 ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基及びアロイルアミノ基からなる群から選択される置換基並びに
- 25 式： $Y_{1a}-W_{1a}-Y_{2a}-R_{pa}$ （式中、 $R_{pa}$ 、 $W_{1a}$ 、 $Y_{1a}$ 及び $Y_{2a}$ は、前記の意味



を有する) で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜 1 ないし 3 個の同一又は異なる置換基、さらには、適宜 1 ないし 3 個の同一若しくは異なる置換基を有してもよいシクロ低級アルキル基、アリール基、ピリジル基及びピラゾリル基からなる群より選択される芳香族複素環基並びにピペリジニル基及びピロリジニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基からなる群より選択される環と縮合していてもよい、



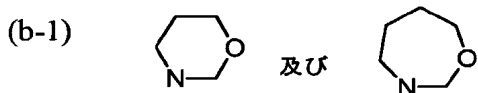
並びに



10 からなる群より選択される飽和若しくは不飽和の 5 員ないし 8 員環基を形成する場合は挙げられる。

中でも、 $R_{2b}$  及び  $R_{3b}$  は、同一又は異なって、独立して水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基若しくは式： $Y_{3b}-W_{2b}-Y_{4b}-R_{5b}$  (式中、 $R_{5b}$ 、 $W_{2b}$ 、 $Y_{3b}$  及び  $Y_{4b}$  は、前記の意味を有する) で示される置換基である

15 か、 $R_{2b}$  及び  $R_{3b}$  の何れか一方が、 $R_{1b}$  及び  $X_b$  と共に一緒になって形成する、



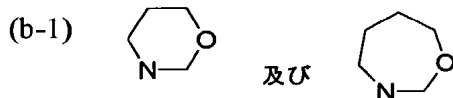
並びに



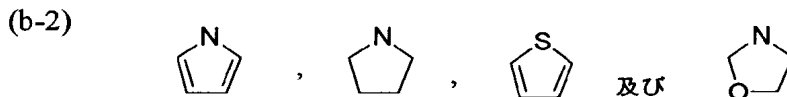
20 からなる群より選択される飽和の 5 員ないし 7 員環基において、他方が結合して、環上の炭素原子若しくは窒素原子、当該環上の環上置換基に含まれる、炭素原子、酸素原子及び/又は窒素原子とともに 5 員ないし 7 員環形成するか、又は一緒になって、スピロシクロ低級アルキル基、結合する Z と共にオキソ基を形成するか、

若しくは結合する  $Z_b$ 、 $R_{1b}$  及び  $X_b$  と共に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を 1 種若しくはそれ以上包含してもよく、低級アルキル基、置換基を有していてもよいスピロシクロ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基及び低級アルコキシカルボニル基からなる群から選択される置

- 5 換基並びに式： $Y_{1b}-W_{1b}-Y_{2b}-R_{pb}$ （式中、 $R_{pb}$ 、 $W_{1b}$ 、 $Y_{1b}$  及び  $Y_{2b}$  は、前記の意味を有する）で示される置換基からなる群から選択される置換基であつて、適宜 1 ないし 3 個の同一又は異なる置換基、さらには、適宜 1 ないし 3 個の同一若しくは異なる置換基を有してもよいシクロ低級アルキル基、アリアル基並びにピペリジニル基及びピロリジニル基からなる群より選択される脂肪族複素環
- 10 基からなる群より選択される環と縮合していてもよい、



並びに



からなる群より選択される飽和若しくは不飽和の 5 員ないし 7 員環基を形成する

15 場合が好ましい。

$R_4$  及び  $R_5$  は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基若しくは式： $Y_3-W_2-Y_4-R_s$ （式中、 $R_s$ 、 $W_2$ 、 $Y_3$  及び  $Y_4$  は前記の意味を有する）で示される置換基又は低級アルキル基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級

20

25

アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群から選択される置換基並びに式： $Y_3-W_2-Y_4-R_5$ 。(式中、 $R_5$ 、 $W_2$ 、 $Y_3$ 及び $Y_4$ は前記の意味を有する)で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基を有していてもよい、低級アルキル基、アリーール基若しくはアラルキル基を示す。

ここで、 $R_4$ 及び $R_5$ の形態を、詳しく説明すると、 $R_4$ 及び $R_5$ は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基若しくは式： $Y_3-W_2-Y_4-R_5$ 。(式中、 $R_5$ 、 $W_2$ 、 $Y_3$ 及び $Y_4$ は前記の意味を有する)で示される置換基又は置換基を有していてもよい、低級アルキル基、アリーール基若しくはアラルキル基を示す。

該低級アルキル基、該アリーール基又は該アラルキル基は、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基を有することができる。

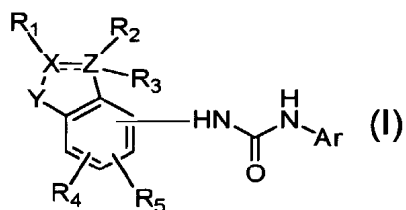
置換基の具体例としては、例えば低級アルキル基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群から選択される置換基並びに式： $Y_3-W_2-Y_4-R_5$ 。(式中、 $R_5$ 、 $W_2$ 、 $Y_3$ 及び $Y_4$ は前

記の意味を有する) で示される置換基からなる群から選択される置換基が挙げられる。

式  $\equiv$  は、単結合又は二重結合を示す。当該式に関与する、Z、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 及びXの種類により、何れの結合をとることができる。

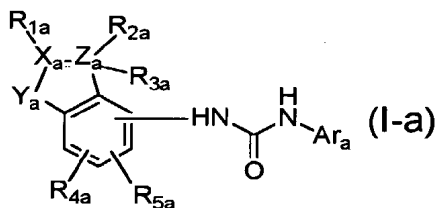
5 次に、本発明の一般式 (I) の化合物について説明する。

一般式 (I)

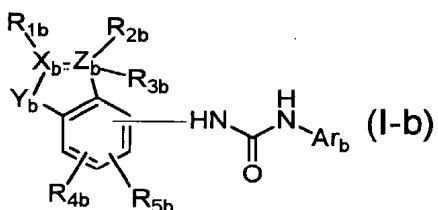


[式中、 $Ar$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  及び式  $\equiv$  は前記の意味を有する。] の化合物は、良好な  $Cdk4$  及び/又は  $Cdk6$  阻害作用を有する

10 が、中でも、一般式 (I-a)

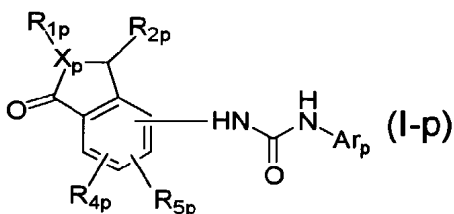


[式中、 $Ar_a$ 、 $X_a$ 、 $Y_a$ 、 $Z_a$ 、 $R_{1a}$ 、 $R_{2a}$ 、 $R_{3a}$ 、 $R_{4a}$ 、 $R_{5a}$  及び式  $\equiv$  は前記の意味を有する。] の化合物が好適であり、特に一般式 (I-b)



15 [式中、 $Ar_b$ 、 $X_b$ 、 $Y_b$ 、 $Z_b$ 、 $R_{1b}$ 、 $R_{2b}$ 、 $R_{3b}$ 、 $R_{4b}$ 、 $R_{5b}$  は及び式  $\equiv$  は前記の意味を有する。] の化合物が好ましい。

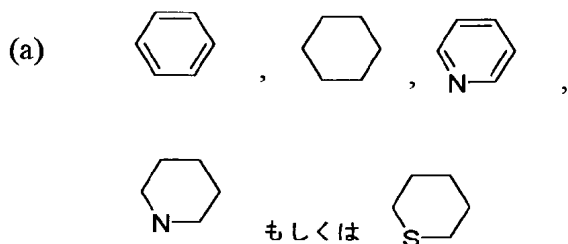
なお、一般式 (I-p)



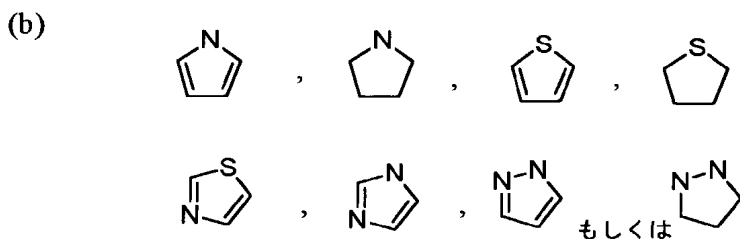
- [式中、Ar<sub>p</sub>は、適宜置換基を有していてもよい含窒素複素芳香環基、X<sub>p</sub>は、炭素原子 (CH) 又は窒素原子、R<sub>1p</sub>は、水素原子又は適宜置換基を有してもよい低級アルキル基、R<sub>2p</sub>は、水素原子又はオキソ基 (結合する炭素原子と共にカルボニル基を形成する) を示すか、又は結合する炭素原子、R<sub>1p</sub>及びX<sub>p</sub>と共に窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1種もしくはそれ以上包含してもよく適宜置換基を有していてもよい、飽和もしくは不飽和の5員もしくは6員環基を形成し、R<sub>4p</sub>及びR<sub>5p</sub>は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基又は適宜置換基を有していてもよい、低級アルキル基、アリール基もしくはアラルキル基を示す]で表される化合物は、一般式 (I) の化合物に包含され、良好なCdk4及び/又はCdk6阻害作用を示す。

- 以下、一般式 (I-p) の化合物について説明すると、Ar<sub>p</sub>は、例えばピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラゾリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾチアゾリル基及びベンゾオキサゾリル基からなる群から選択される含窒素複素芳香環基であり、中でも例えばピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアゾリル基、ピラゾリル基及びイミダゾリル基からなる群から選択される含窒素複素芳香環基が好ましく、特に例えばピリジル基及びピラゾリル基からなる群から選択される含窒素複素芳香環基が好ましい。

R<sub>2p</sub>が結合する炭素原子、R<sub>1p</sub>及びXと共に形成する飽和もしくは不飽和の5員又は6員環基の具体例としては、



又は

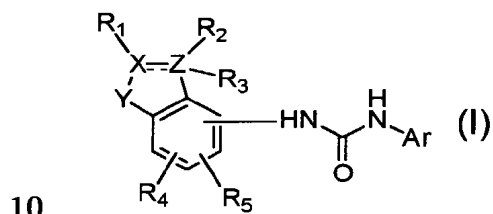


等が挙げられる。

- 5 一般式 (I-p) の化合物の内、 $A r_p$  又は  $R_{2p}$  が結合する炭素原子、 $R_{1p}$  及び  $X_p$  と共に形成する飽和もしくは不飽和の 5 員もしくは 6 員環基の置換基が、低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、
- 15 ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基、低級アルコキシイミノ基並びに式： $Y_{1p}-W-Y_{2p}-R_{pp}$  [式中、 $R_{pp}$  は、水素原子又は適宜置換基を有していてもよい、低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アリール基、芳香族複素環基もしくは脂肪族複素環基、 $W$  は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、 $NR_{qp}$ 、 $SO_2NR_{qp}$ 、 $N(R_{qp})SO_2NR_{rp}$ 、 $N(R_{qp})SO_2$ 、
- 20

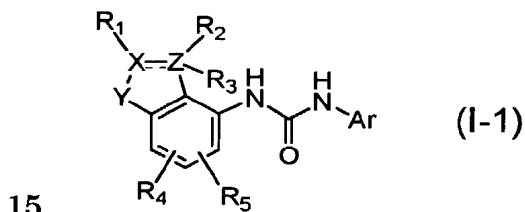
- CH (OR<sub>q,p</sub>)、CONR<sub>q,p</sub>、N (R<sub>q,p</sub>) CO、N (R<sub>q,p</sub>) CONR<sub>r,p</sub>、N (R<sub>q,p</sub>) COO、N (R<sub>q,p</sub>) CSO、N (R<sub>q,p</sub>) COS、C (R<sub>q,p</sub>) =CR<sub>r,p</sub>、C ≡C、CO、CS、OC (O)、OC (O) NR<sub>q,p</sub>、OC (S) NR<sub>q,p</sub>、SC (O)、SC (O) NR<sub>q,p</sub>又はC (O) O (ここにおいて、R<sub>q,p</sub>及びR<sub>r,p</sub>は、水素原子、適宜置換していてもよい、低級アルキル基、アリール基又はアラルキル基を示す)、Y<sub>1,p</sub>及びY<sub>2,p</sub>は、同一又は異なって、単結合又は直鎖状もしくは分枝状の低級アルキレン基を示す] からなる群から選択される置換基であつて、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基を有していてもよい化合物は良好な化合物である。

また、一般式 (I)

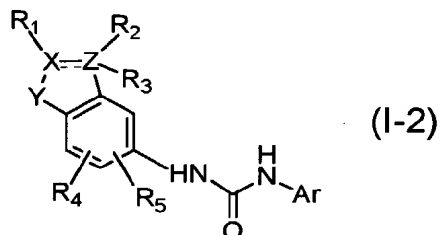


[式中、Ar、X、Y、Z、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 及び式 ≡ は前記の意味を有する。] の化合物中、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>及び-HNCONH-Arは、ベンゼン環部分であれば、何れの置換位置においても置換することができる。

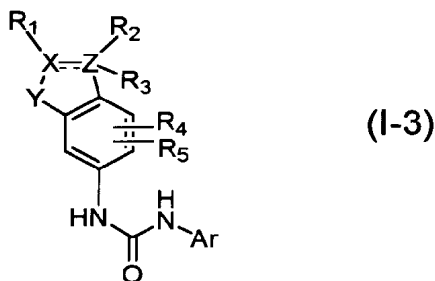
従つて、一般式 (I) の化合物は、一般式 (I-1)



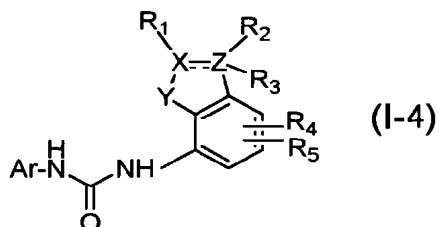
[式中、Ar、X、Y、Z、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 及び式 ≡ は前記の意味を有する] の化合物、一般式 (I-2)



- 20 [式中、Ar、X、Y、Z、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 及び式 ≡ は前記の意味を有する] の化合物、一般式 (I-3)



[式中、Ar、X、Y、Z、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 及び式  $\equiv$  は前記の意味を有する] の化合物及び一般式 (I-4)



- 5 [式中、Ar、X、Y、Z、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 及び式  $\equiv$  は前記の意味を有する] の化合物から構成され、これらの化合物の中で、一般式 (I-1) の化合物が好適である。

一般式 (I) の化合物の医薬として許容される塩としては、医薬上許容される慣用的なものを意味し、置換基として存在する場合の、カルボキシル基または側鎖上の塩基または酸性残基における塩類を挙げることができる。

- 15 該カルボキシル基または酸性残基における塩基性付加塩としては、例えばアルカリ金属である例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩の他；例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；例えばアンモニウム塩；例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩；ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩等の脂肪族アミン塩；例えばジベンジルエチレンジアミン等のアラルキルアミン塩；例えばピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩、イソキノリン塩等の複素環芳香族アミン塩；例えばテトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアンモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の第4級アンモニウム塩；アルギニン塩、
- 20 リジン塩等の塩基性アミノ酸塩等が挙げられる。



側鎖上の塩基における酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えば酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、りんご酸塩、くえん酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸塩等が挙げられる。

一般式 (I) の化合物の医薬として許容される無毒性エステルとしては、該カルボキシ基における医薬上許容される慣用的なものを意味する

以下に、本発明の一般式 (I) の化合物中、好適な化合物例について言及する

10 が、後述する実施例化合物を含めて、好適な化合物群は、N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (5 - (2-オクチルアミノメチル) ピラゾール-3-イル) ウレア (563の化合物)、N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (5 - (2-メチル-4, 4-ジメチルペンチルアミノメチル) ピラゾール-3-イル) ウレ

15 ア (564の化合物)、N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (5 - (5-メトキシインダン-2-イルアミノメチル) ピラゾール-3-イル) ウレア (581の化合物)、N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (5 - (2-メチルインダン-2-イルアミノメチル) ピラゾール-3-イル) ウレア (589の化合物)、

20 N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (5 - (5-クロロインダン-2-イルアミノメチル) ピラゾール-3-イル) ウレア (595の化合物)、N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (5 - (6-メチルピリジン-2-イル) ピラゾール-3-イル) ウレア (605の化合物)、N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (5 - (ピロリジン-2-イル) ピラゾール-3-イル) ウレア (611の化合物)、N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (5 - (t-ブチルアミノメチル) ピラゾール-3-イル) ウレア (662の化合物)、N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (5 - (ピラ

25

- ズロ [5, 4-b] ピリジン-3-イル) ウレア (613の化合物)、N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (5-(1-ヒドロキシメチルシクロペンチルアミノメチル) ピラゾール-3-イル) ウレア (572の化合物)、N' - (ピロリジノ [2, 1-b] -4-オキソイソインドリン-8-イル) -N- (5-(N-t-ブチル-N-メチル-アミノメチル) ピラゾール-3-イル) ウレア (596の化合物)、N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (4-(N-ベンジル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) ピリジン-2-イル) ウレア (254の化合物)、N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (4-(N-ベンジル-4-ピペリジル) ピリジン-2-イル) ウレア (255の化合物)、N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (4-(N-ベンジル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ウレア (256の化合物)、N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (4-(N-ベンジル-3-ピペリジル) ピリジン-2-イル) ウレア (257の化合物)、N' - (ピロリジノ [2, 1-b] -4-オキソイソインドリン-8-イル) -N- (4-(1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ウレア、N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (4-(N-アセチル-3-ピペリジル) ピリジン-2-イル) ウレア、N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (ピペリジノ [3, 4-c] ピリジン-6-イル) ウレア (317の化合物)、N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (ピロリジノ [3, 4-c] ピリジン-5-イル) ウレア、N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (4-(シクロヘキシルアミノエチル) ピリジン-2-イル) ウレア、N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (4-(N-シクロヘキシルピロリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ウレア (180の化合物)、N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (4-(N-ベンジルピロリジン-3-イ

- ル) ピリジン-2-イル) ウレア (165の化合物)、N' - (N-シクロペンチル-3-メチルイソインドリン-1-オン-4-イル)-N-(ピリジン-2-イル) ウレア (428の化合物)、N' - (3-t-ブチルイソインドリノ [3, 2-b] オキサゾリジン-4-オン-8-イル) -N- (4- (N-ベンジルピロリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ウレア (526の化合物)、N' - (2-メチルイソインドリノ [3, 2-b] ペルヒドロ-1, 3-オキサジン-5-オン-9-イル) -N- (4- (N-ベンジルピロリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ウレア (541の化合物) 及びN' - (イソインドリノ [2, 3-b] ペルヒドロ-1, 4-メタノ-6, 11a-ベンゾキサジン-11-オン-7-イル) N- (ピリジン-2-イル) ウレア (476の化合物) 等であり、中でも例えば N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (5- (2-オクチルアミノメチル) ピラゾール-3-イル) ウレア、N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (5- (2-メチル-4, 4-ジメチルペンチルアミノメチル) ピラゾール-3-イル) ウレア、N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (5- (5-メトキシインダン-2-イルアミノメチル) ピラゾール-3-イル) ウレア、N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (5- (2-メチルインダン-2-イルアミノメチル) ピラゾール-3-イル) ウレア、N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (5- (5-クロロインダン-2-イルアミノメチル) ピラゾール-3-イル) ウレア、N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (4- (N-ベンジル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) ピリジン-2-イル) ウレア、N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (4- (N-ベンジル-4-ピペリジル) ピリジン-2-イル) ウレア、N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (ピペリジノ [3, 4-c] ピリジン-6-イル) ウレア、N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (4- (N-シクロヘキシルピロリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ウレア、N' - (ピロリジノ

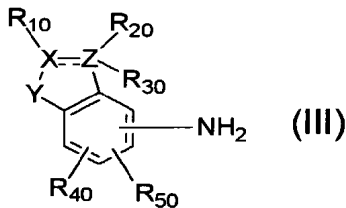
[2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (4- (N-ベンジルピロリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ウレア、N' - (3-t-ブチルイソインドリノ [3, 2-b] オキサゾリジン-4-オン-8-イル) -N- (4- (N-ベンジルピロリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ウレア、N' - (2-メチルイソインドリノ [3, 2-b] ペルヒドロ-1, 3-オキサジン-5-オン-9-イル) -N- (4- (N-ベンジルピロリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ウレア及びN' - (イソインドリノ [2, 3-b] ペルヒドロ-1, 4-メタノ-6, 11a-ベンゾキサジン-11-オン-7-イル) N- (ピリジン-2-イル) ウレア等が特に好ましい。

10 次に、本発明の一般式 (I) の化合物の製造方法について説明する。

一般式 (I) の化合物は、以下の製造法 A、製造法 B 又は製造法 C により製造することができる。

#### 製造法 A

一般式 (I) の化合物は、一般式 (III)



15

[式中、X及びZは、同一又は異なって、炭素原子若しくは窒素原子を示すか、適宜、結合する、R<sub>10</sub>又はR<sub>20</sub>及び/若しくはR<sub>30</sub>と一緒に、CH又は窒素原子、Yは、CO、SO又はSO<sub>2</sub>、R<sub>10</sub>は、水素原子若しくは式：Y<sub>30</sub>-W<sub>20</sub>-Y<sub>40</sub>-R<sub>50</sub> (式中、R<sub>50</sub>は、水素原子又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、アリール基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベン

25

ズオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、フラザニル基、トリアゾリル基、ベンゾジオキサニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基若しくはイソキサゾリニル基、

5 イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基、 $W_{20}$  は、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $NR_{t_0}$ 、 $SO_2NR_{t_0}$ 、 $N(R_{t_0})SO_2NR_{u_0}$ 、 $N(R_{t_0})SO_2$ 、 $CH(OR_{t_0})$ 、 $CONR_{t_0}$ 、 $N(R_{t_0})CO$ 、 $N(R_{t_0})CONR_{u_0}$ 、 $N(R_{t_0})COO$ 、 $N(R_{t_0})CSO$ 、 $N(R_{t_0})COS$ 、 $C(R_{v_0})=CR_{r_0}$ 、 $C\equiv C$ 、 $CO$ 、 $CS$ 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)NR_{t_0}$ 、 $OC(S)NR_{t_0}$ 、 $SC(O)$ 、 $SC(O)NR_{t_0}$ 又は $C(O)O$ （ここにおいて、 $R_{t_0}$ 及び $R_{u_0}$ は、水素原子若しくは低級アルキル基、保護されていてもよい水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、保護されていてもよいカルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、保護されていてもよいアミノ低級アルキル

10

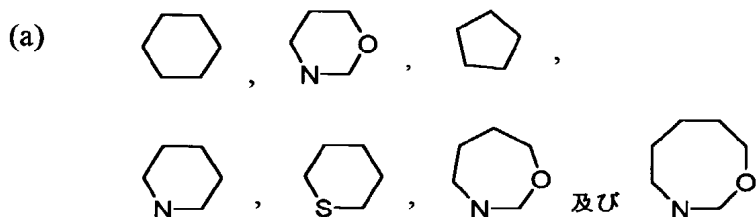
15

20

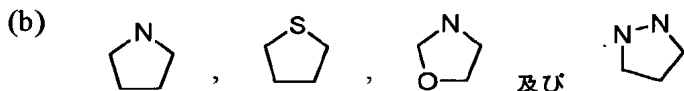
25

基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より

- 選択される置換基又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、アリアル基若しくはアラルキル基を示す)、 $Y_{30}$ 及び $Y_{40}$ は、同一又は異なって、単結合又は直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基を示す)で示される置換基、又は低級アルキル基、保護されていてもよい水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、保護されていてもよいカルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群から選択される置換基並びに式： $Y_{30}-W_{20}-Y_{40}-R_{50}$  (式中、 $R_{50}$ 、 $W_{20}$ 、 $Y_{30}$ 及び $Y_{40}$ は、前記の意味を有する)で示される置換基からなる群から選択される置換基であつて、適宜1ないし3個の同一若しくは異なる置換基を有してもよい低級アルキル基であるか、又は、 $X$ と共に窒素原子を形成し、 $R_{20}$ 及び $R_{30}$ は、同一又は異なって、独立して水素原子、保護されていてもよい水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基若しくは式： $Y_{30}-W_{20}-Y_{40}-R_{50}$  (式中、 $R_{50}$ 、 $W_{20}$ 、 $Y_{30}$ 及び $Y_{40}$ は、前記の意味を有する)で示される置換基であるか、 $R_{20}$ 及び $R_{30}$ の何れか一方が、 $R_{10}$ 及び $X$ と共に一緒になって形成する、

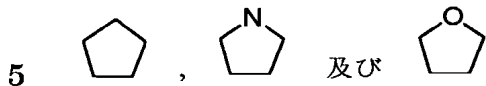


並びに



- からなる群より選択される飽和の5員ないし8員環基において、他方が結合して、
- 5 環上の炭素原子若しくは窒素原子、当該環上の環上置換基に含まれる、炭素原子、酸素原子及び／又は窒素原子とともに5員ないし7員環形成するか、又は一緒になって、スピロシクロ低級アルキル基、結合するZと共にオキシ基を形成するか、若しくは結合するZ、R<sub>10</sub>及びXと共に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1種若しくはそれ以上包含してもよく、低級アルキル基、置換基を有していてもよいスピロシクロ低級アルキル基、保護されていてもよい水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、保護されていてもよいカルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、保護されていてもよいアミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシイミノ基及び低級アル
- 10
- 15
- 20
- 25

コキシイミノ基からなる群から選択される置換基並びに式:  $Y_{10}-W_{10}-Y_{20}-R_{p0}$  (式中、 $R_{p0}$ は、水素原子又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基若しくは低級アルキニル基若しくは該置換基を適宜1ないし3個、さらには



からなる群より選択される部分構造を含む2環性若しくは3環性の縮合環を有していてもよい、シクロ低級アルキル基、アリール基、イミダゾリル基、イソキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、

10 ピロリル基、フリル基、フラザニル基、トリアゾリル基、ベンゾジオキサニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基若しくはイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、

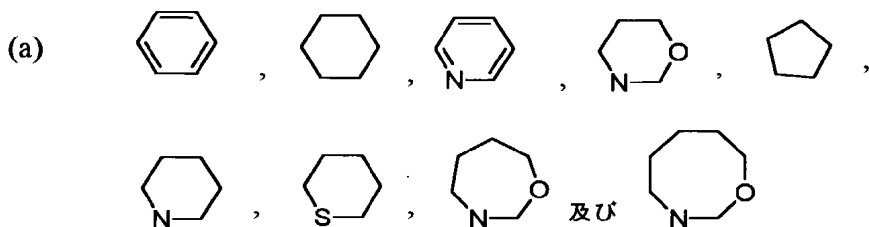
15 テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基、 $W_{10}$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $NR_{q0}$ 、 $SO_2NR_{q0}$ 、 $N(R_{q0})SO_2NR_{r0}$ 、 $N(R_{q0})SO_2$ 、 $CH(O R_{q0})$ 、 $CONR_{q0}$ 、 $N(R_{q0})CO$ 、 $N(R_{q0})CONR_{r0}$ 、 $N(R_{q0})COO$ 、 $N(R_{q0})CSO$ 、 $N(R_{q0})COS$ 、 $C(R_{q0})=CR_{r0}$ 、 $C\equiv C$ 、

20  $CO$ 、 $CS$ 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)NR_{q0}$ 、 $OC(S)NR_{q0}$ 、 $SC(O)$ 、 $SC(O)NR_{q0}$ 又は $C(O)O$  (ここにおいて、 $R_{q0}$ 及び $R_{r0}$ は、水素原子若しくは低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、保護されていてもよい水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシル基、カ

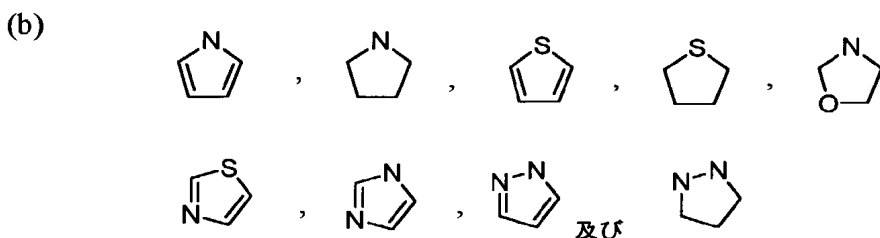


- ルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、保護されていてもよいカルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、保護されていてもよいアミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換基又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示す)、 $Y_{10}$ 及び $Y_{20}$ は、同一又は異なって、単結合又は該2環性若しくは3環性の縮合環を1個有していてもよい、直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基を示す)で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基、さらには、適宜1ないし3個の同一若しくは異なる置換基を有してもよいシクロ低級アルキル基、アリール基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、フラザニル基、トリアゾリル基、ベンゾジオキサニル基及びメチレン

ジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基並びにイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基からなる群より選択される環と縮合していてもよい、

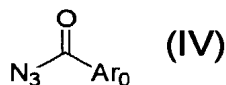


並びに



- 10 からなる群より選択される飽和若しくは不飽和の5員ないし8員環基を形成し、 $R_{40}$ 及び $R_{50}$ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいアミノ基若しくは式： $Y_{30}-W_{20}-Y_{40}-R_{50}$ （式中、 $R_{50}$ 、 $W_{20}$ 、 $Y_{30}$ 及び $Y_{40}$ は前記の意味を有する）で示される置換基又は低級アルキル基、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、保護されていてもよいカルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、保護されていてもよいアミ

- ノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群から選択される置換基並びに式： $Y_{30}-W_{20}-Y_{40}-R_{50}$ （式中、 $R_{50}$ 、 $W_{20}$ 、 $Y_{30}$ 及び $Y_{40}$ は前記の意味を有する）で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基を有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示し、式  $\equiv$  は、単結合又は二重結合を示す] で表される化合物と、一般式 (I V)

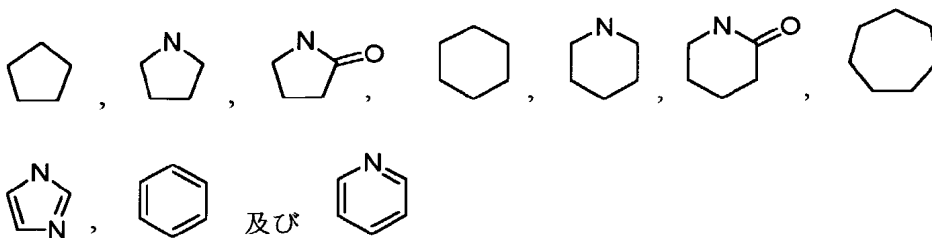


- [式中、 $\text{Ar}_0$  は、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラゾリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾチアゾリル基及びベンゾオキサゾリル基からなる群から選択される含窒素複素芳香環基であって、

- (1) 低級アルキル基、保護されていてもよい水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、保護されていてもよいカルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低

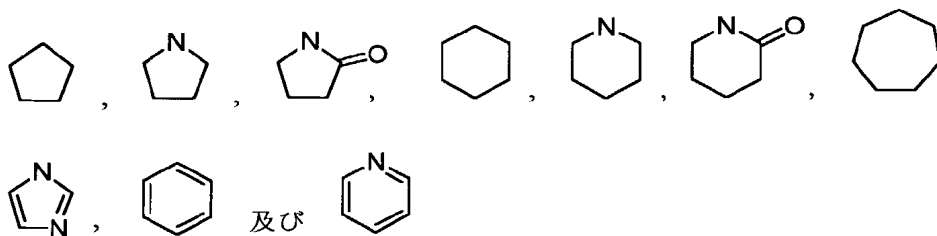
級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、  
 低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級  
 アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級ア  
 ルキルスルホニルアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシイミノ基及び低級  
 5 アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換基並びに式： $Y_{10}-W_{10}-Y_{20}-R_{p0}$ （式中、 $R_{p0}$ 、 $W_{10}$ 、 $Y_{10}$ 及び $Y_{20}$ は、前記の意味を有する）で示さ  
 れる置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一  
 又は異なる置換基を有していてもよい含窒素複素芳香環基、

- (2) 低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、保護  
 10 されていてもよいヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級  
 アルキル基、保護されていてもよいカルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低  
 級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキ  
 シカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級  
 アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ  
 15 基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、  
 低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ  
 基、保護されていてもよいアミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アル  
 キル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低  
 級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルキルス  
 20 ルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基及  
 び低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基からなる群より選択される置換基  
 （以下、保護されていてもよい環上置換基と略す。）が結合する環上の炭素原子、  
 その隣接する炭素原子並びに当該保護されていてもよい環上置換基上の炭素原子、  
 酸素原子及び／又は窒素原子とともに一緒になって、

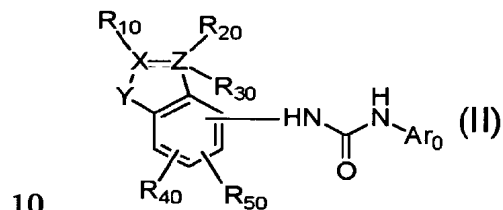


からなる群より選択される保護されていてもよい5員ないし7員環を形成する含窒素複素芳香環基又は

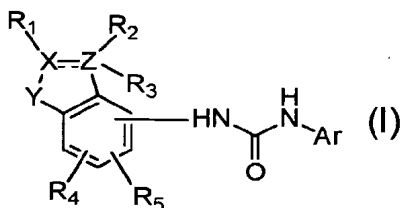
(3) 式:  $Y_{10}-W_{10}-Y_{20}-R_{p0}$  (式中、 $Y_{10}$ 、 $W_{10}$ 、 $Y_{20}$ 及び $R_{p0}$ は前記の意味を有する) で表される置換基が結合する環上の炭素原子、その隣接する炭素原子並びに当該置換基上の炭素原子、酸素原子及び/又は窒素原子とともに一緒にあって、



からなる群より選択される保護されていてもよい5員ないし7員環を形成する含窒素複素芳香環基を示す] で表される化合物とを反応させ、一般式 (I I)

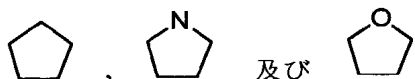


[式中、 $Ar_0$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$  及び式  $\equiv$  は、前記の意味を有する] の化合物とし、適宜保護基を除去することにより、一般式 (I)



15 [式中、 $Ar$  は、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラゾリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾチアゾリル基及びベンゾオキサゾリル基からなる群から選択される含窒素複素芳香環基であって、

- (1) 低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換基並びに式： $Y_1-W_1-Y_2-R_p$ （式中、 $R_p$ は、水素原子又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基若しくは低級アルキニル基若しくは該置換基を適宜1ないし3個、さらには

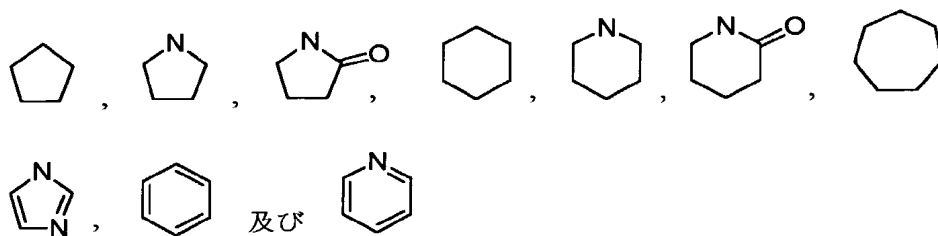


- からなる群より選択される部分構造を含む2環性若しくは3環性の縮合環を有していてもよい、シクロ低級アルキル基、アリール基、イミダゾリル基、イソキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、フラザニル基、トリアゾリル基、ベンゾジオキサニル基

- 及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基若しくはイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、テ
- 5    トラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基、 $W_1$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $N$   
 $R_q$ 、 $SO_2NR_q$ 、 $N(R_q)SO_2NR_r$ 、 $N(R_q)SO_2$ 、 $CH(OR_q)$ 、 $C$   
 $ONR_q$ 、 $N(R_q)CO$ 、 $N(R_q)CONR_r$ 、 $N(R_q)COO$ 、 $N(R_q)C$   
 $SO$ 、 $N(R_q)COS$ 、 $C(R_q)=CR_r$ 、 $C\equiv C$ 、 $CO$ 、 $CS$ 、 $OC(O)$ 、
- 10    $OC(O)NR_q$ 、 $OC(S)NR_q$ 、 $SC(O)$ 、 $SC(O)NR_q$ 又は $C(O)$   
 $O$ （ここにおいて、 $R_q$ 及び $R_r$ は、水素原子若しくは低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カル
- 15   ボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低
- 20   級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロ
- 25   キシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換基又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示す)、 $Y_1$ 及び $Y_2$ は、同一又は異なって、単結合又は該2環性若しくは3環性の縮合環を1個有していてもよい、直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基を示す)で示される置換基からなる群から選択される置換基

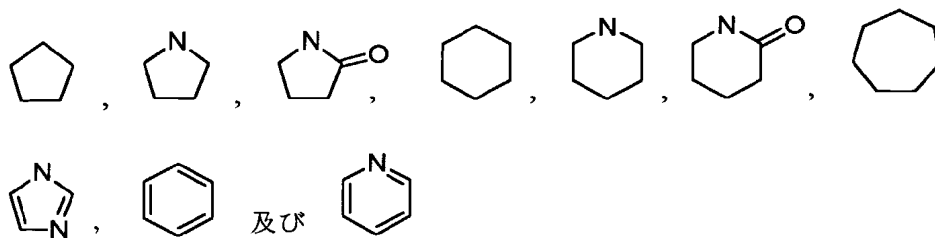
であって、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基を有していてもよい含窒素複素芳香環基、

- (2) 低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基及び低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基からなる群より選択される置換基（以下、環上置換基と略す。）が結合する環上の炭素原子、その隣接する炭素原子並びに当該環上置換基上の炭素原子、酸素原子及び／又は窒素原子とともに一緒になって、



- からなる群より選択される5員ないし7員環を形成する含窒素複素芳香環基又は
- (3) 式： $Y_1-W_1-Y_2-R_p$ （式中、 $Y_1$ 、 $W_1$ 、 $Y_2$ 及び $R_p$ は前記の意味を有する）で表される置換基が結合する環上の炭素原子、その隣接する炭素原子並びに当該置換基上の炭素原子、酸素原子及び／又は窒素原子とともに一緒になって、



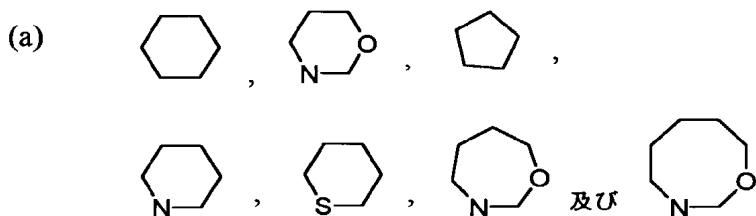


からなる群より選択される5員ないし7員環を形成する含窒素複素芳香環基、 $R_1$ は、水素原子若しくは式： $Y_3-W_2-Y_4-R_5$ 。(式中、 $R_5$ は、水素原子又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル

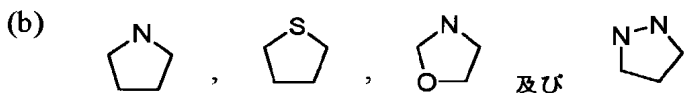
- 5 基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、アリール基、イミダゾリル基、イソキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル
- 10 基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、フラザニル基、トリアゾリル基、ベンゾジオキサニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複
- 15 素環基若しくはイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複
- 20 素環基、 $W_2$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $NR_t$ 、 $SO_2NR_t$ 、 $N(R_t)SO_2NR_u$ 、 $N(R_t)SO_2$ 、 $CH(OR_t)$ 、 $CONR_t$ 、 $N(R_t)CO$ 、 $N(R_t)CONR_u$ 、 $N(R_t)COO$ 、 $N(R_t)CSO$ 、 $N(R_t)COS$ 、 $C(R_v)=CR_r$ 、 $C\equiv C$ 、 $CO$ 、 $CS$ 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)NR_t$ 、 $OC(S)NR_t$ 、 $SC(O)$ 、 $SC(O)NR_t$ 又は $C(O)O$ (ここにお
- 25 いて、 $R_t$ 及び $R_u$ は、水素原子若しくは低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級ア

- ルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、
- 5 低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換基又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示す)、 $Y_3$ 及び $Y_4$ は、同一又は異なって、単結合又は直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基を示す)で示される置換基、又は低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシ
- 10
- 15
- 20
- 25

イミノ基からなる群から選択される置換基並びに式： $Y_3-W_2-Y_4-R_5$ （式中、 $R_5$ 、 $W_2$ 、 $Y_3$ 及び $Y_4$ は、前記の意味を有する）で示される置換基からなる群から選択される置換基であつて、適宜1ないし3個の同一若しくは異なる置換基を有してもよい低級アルキル基であるか、又は、 $X$ と共に窒素原子を形成し、 $R_2$ 及び $R_3$ は、同一又は異なつて、独立して水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基若しくは式： $Y_3-W_2-Y_4-R_5$ （式中、 $R_5$ 、 $W_2$ 、 $Y_3$ 及び $Y_4$ は、前記の意味を有する）で示される置換基であるか、 $R_2$ 及び $R_3$ の何れか一方が、 $R_1$ 及び $X$ と共に一緒になつて形成する、



10 並びに



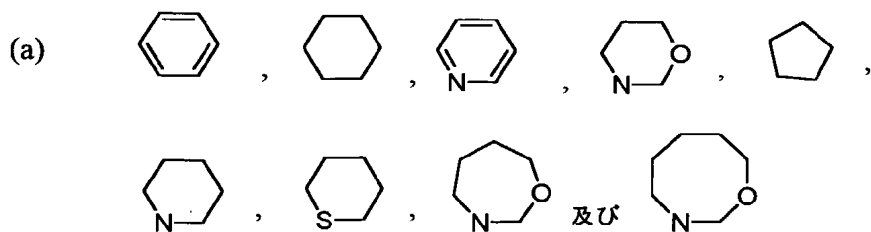
からなる群より選択される飽和の5員ないし8員環基において、他方が結合して、環上の炭素原子若しくは窒素原子、当該環上の環上置換基に含まれる、炭素原子、酸素原子及び／又は窒素原子とともに5員ないし7員環形成するか、又は一緒になつて、スピロ低級アルキル基、結合する $Z$ と共にオキシ基を形成するか、若しくは結合する $Z$ 、 $R_1$ 及び $X$ と共に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1種若しくはそれ以上包含してもよく、低級アルキル基、置換基を有していてもよいスピロシクロ低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイ

15

20

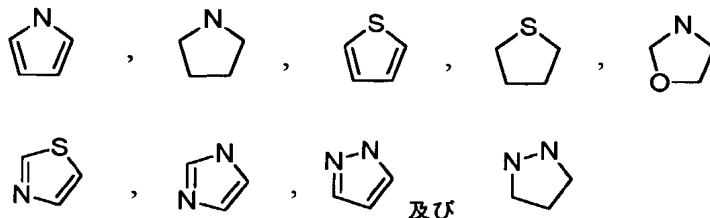
25

- ルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群から選択される置換基並びに式： $Y_1-W_1-Y_2-R_p$ （式中、 $R_p$ 、 $W_1$ 、 $Y_1$ 及び $Y_2$ は、前記の意味を有する）で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基、さらには、適宜1ないし3個の同一若しくは異なる置換基を有してもよいシクロ低級アルキル基、アリール基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、フラザニル基、トリアゾリル基、ベンゾジオキサニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基並びにイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基からなる群より選択される環と縮合していてもよい、



並びに

(b)



からなる群より選択される飽和若しくは不飽和の5員ないし8員環基を形成し、

$R_4$ 及び $R_5$ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基

- 5 若しくは式： $Y_3-W_2-Y_4-R_5$ （式中、 $R_5$ 、 $W_2$ 、 $Y_3$ 及び $Y_4$ は前記の意味を有する）で示される置換基又は低級アルキル基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群から選択される置換基並びに式： $Y_3-W_2-Y_4-R_5$ （式中、 $R_5$ 、 $W_2$ 、 $Y_3$ 及び $Y_4$ は前記の意味を有する）で示される置換基からなる群から選択される置換基であつて、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基を有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示し、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 及び式  $\equiv$  は、前記の意味を有する] の化合物とすることによって、製造することができる。

- 25 また、一般式 (I) の化合物は一般式 (I I I) の化合物に対し、例えばトリクロロアセチル化又はp-ニトロフェノキシカルボニル化を行った後、一般式(V

I) の化合物と反応させることによっても製造することができる。

一般式 (I I I) の化合物と一般式 (I V) の化合物との反応は、一般式 (I I I) の化合物 1 モルに対して、一般式 (I V) の化合物を好ましくは概ね 1 モル用いて行われる。

- 5 また、一般式 (I I I) の化合物に対するトリクロロアセチル化又は p-ニトロフェノキシカルボニル化は一般式 (I I I) の化合物 1 モルに対して、対応するハロゲン化物を 1～5 モル、好ましくは概ね 1 モル用いて行われる。次いで、得られた一般式 (I I I) の化合物のトリクロロアセチル化物又は p-ニトロフェノキシカルボニル化物 1 モルに対し、一般式 (V I) の化合物を 1～5 モル、好ましくは概ね 1 モル用いて反応を行う。

反応は、通常、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、又はそれらの混合溶媒等不活性溶媒中で行われる。

- 15 反応温度は、使用される原料化合物に応じて適宜選択されるが、通常、0℃から反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは 20～100℃である。

反応時間は、通常、20分～24時間、好ましくは1時間～4時間で完結するが、適宜増減することができる。

- 20 なお、一般式 (I I I) の化合物及び一般式 (I V) の化合物において例えば水酸基、アミノ基、カルボキシル基等の官能基又は当該官能基を含む例えばヒドロキシ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基等の置換基が存在する場合、当該水酸基、アミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基等の置換基を、適宜、水酸基の保護基、アミノ基の保護基、カルボキシル基の保護基で保護した後
- 25 後に反応を行を行うことが好ましい。反応終了後に得られた一般式 (I I) の化合物の当該保護基を除去することにより、一般式 (I) の化合物を製造することができる。

水酸基の保護基としては、例えば tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基等の低級アルキルシリル基；例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；例えばベン

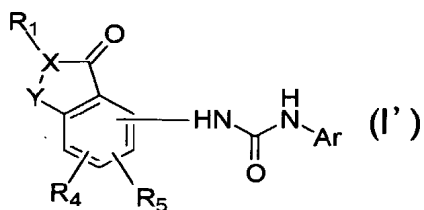
ジル基、p-メトキシベンジル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基等のアシル基等が挙げられ、特にtert-ブチルジメチルシリル基、アセチル基等が好ましい。

5 アミノ基の保護基としては、例えばベンジル基、p-ニトロベンジル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基等のアシル基；例えばエトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；例えばベンジロキシカルボニル基、p-ニトロベンジロキシカルボニル基等のアラルキロキシカルボニル基等が挙げられ、特にp-ニトロベンジル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジロキシカルボニル基等が好ましい。

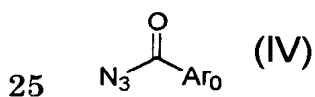
10 カルボキシ基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基；例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基等のアラルキル基等が挙げられ、特にメチル基、エチル基、ベンジル基等が好ましい。

15 保護基の除去はその種類及び化合物の安定性により異なるが、文献記載の方法 [プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis), T. W. グリーン (T. W. Greene) 著、John Wiley & Sons 社 (1981) 年参照] 又はそれに準ずる方法に従って、例えば酸又は塩基を用いる加溶媒分解、水素化金属錯体等を用いる化学的還元又はパラジウム炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行うことができる。

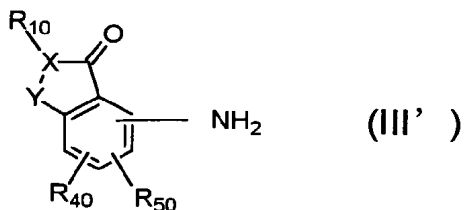
20 一般式 (I) の化合物が2環性の縮合環基を形成するときの1例に挙げられる例えばR<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>がZと共にオキソ基を形成する化合物、即ち一般式 (I')



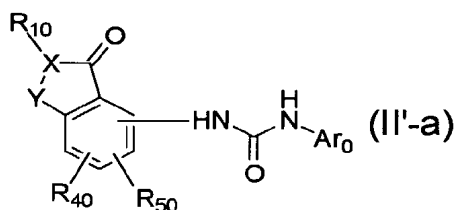
[式中、Ar、X、Y、R<sub>1</sub>、R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>は、前記の意味を有する] の化合物は、  
一般式 (IV)



[式中、 $Ar_0$  は、前記の意味を有する] で表される化合物と一般式 (III')



[式中、 $X$ 、 $Y$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{40}$  及び  $R_{50}$  は、前記の意味を有する] の化合物とを反応させて、一般式 (III'-a)



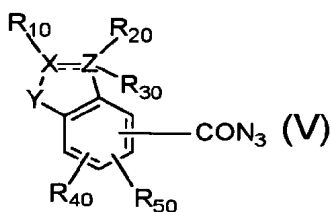
5

[式中、 $Ar_0$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{40}$  及び  $R_{50}$  は、前記の意味を有する] の化合物とし、適宜保護基を除去することにより製造することができる。各工程の反応条件は、製造法Aと同様に行うことができる。

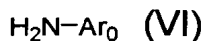
10 なお、この製造法は  $R_2$  及び  $R_3$  が水素原子、アルキル基又はアルコキシ基である化合物の製造にも適用することができる。

#### 製造法B

一般式 (I) の化合物は、一般式 (V)

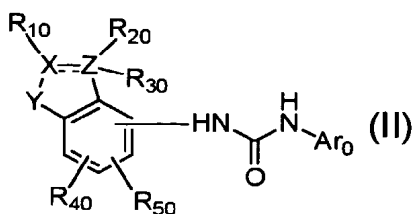


15 [式中、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$  及び式  $\equiv$  は、前記の意味を有する] で表される化合物と一般式 (VI)

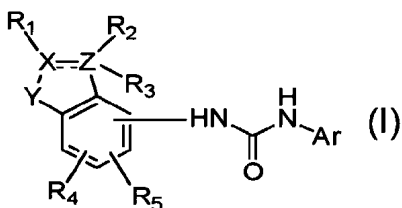


[式中、 $Ar_0$  は、前記の意味を有する] で表される化合物とを反応させ、一般式 (II)





[式中、 $A r_0$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$  及び式  $\equiv$  は、前記の意味を有する] の化合物とし、適宜保護基を除去することにより、一般式 (I)



5

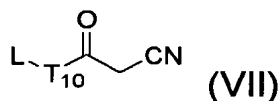
[式中、 $A r$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  及び式  $\equiv$  は、前記の意味を有する] の化合物とし、製造することができる。

本製造法の工程は、製造法Aの一般式 (I) の化合物及び一般式 (I I) の化合物を製造する工程の方法に準じて行うことができる。

### 10 製造法C

本製造法は、一般式 (I) において、 $A r$  がピラゾリル基である化合物の製造方法である。

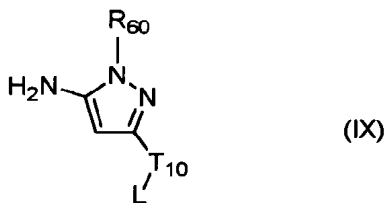
即ち、一般式 (V I I)



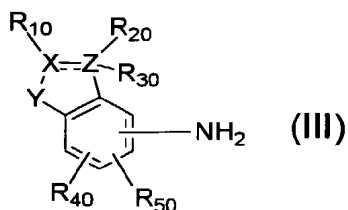
15 [式中、 $L$ は、保護されていてもよい他の官能基に変換可能な官能基を有する反応性置換基、 $T_{10}$ は、単結合又は適宜、保護された置換基を有していてもよい、直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基、アリール基、芳香族複素環基、脂肪族複素環基若しくはアラルキル基を含む変換可能な官能基を有する  $A r_0$ を示す] の化合物と一般式 (V I I I)

20  $H_2 N-NH-R_{60}$  (V I I I)

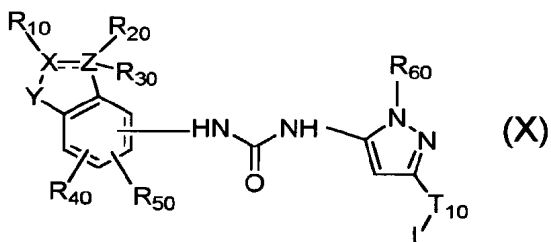
[式中、 $R_{60}$ は、水素原子又はアミノ基の保護基を示す] の化合物を反応させて、一般式 (I X)



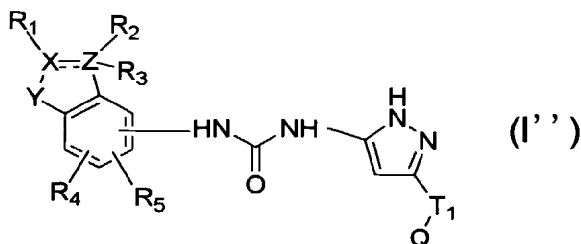
[式中、 $T_{10}$ 、 $R_{60}$  及び  $L$  は、前記の意味を有する] の化合物とし、該化合物、  
一般式 (III)



- 5 [式中、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$  及び式  $\equiv$  は、前記の意味を有する] の化合物及びギ酸エステルの反応性誘導体を、適宜塩基の存在下に反応させて、一般式 (X)



- 10 [式中、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $T_{10}$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$ 、 $R_{60}$ 、式  $\equiv$  及び  $L$  は、前記の意味を有する] の化合物とした後、置換基  $L$  の変換反応及び／又は保護基を除去することにより、一般式 (I'')



- 15 [式中、 $T_1$  は、単結合又は直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基、アリー  
ル基、芳香族複素環基、脂肪族複素環基若しくはアラルキル基を含む変換可能な  
官能基を有する  $Ar$ 、 $Q$  は、 $W_1 - Y_2 - R_p$  を示し (ここで、 $W_1$ 、 $Y_2$  及び  $R_p$  は

前記の意味を有する)、X、Y、Z、R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>及び式  $\text{---}$  は、前記の意味を有する]の化合物を製造することができる。

一般式(V I I)の化合物と一般式(V I I I)の化合物とを反応させて、一般式(I X)の化合物を製造する反応は、一般式(V I I)の化合物1モルに対し、  
5 一般式(V I I I)の化合物1モルないし過剰モル、好ましくは2~3モルを、例えばエタノール、ブタノール等のアルコール中で反応させることにより行うことができる。用いる一般式(V I I I)の化合物が酸との塩である場合、例えばトリエチルアミン等の塩基を一般式(V I I I)の化合物1モルに対し2~5モル、好ましくは2~3モルの存在下、一般式(V I I I)の化合物の遊離体を  
10 を生成させることが好ましい。

反応温度は、通常、20℃ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは50℃~150℃であり、反応時間は、通常、1時間~48時間、好ましくは2時間~24時間である。

一般式(I X)の化合物、一般式(I I I)の化合物及びギ酸エステルの反応  
15 性誘導体を、適宜塩基の存在下に反応させて、一般式(X)の化合物を製造する反応は、一般式(I X)の化合物1モルに対し、一般式(I I I)の化合物を1モルないし過剰モル、好ましくは1~3モルを用いる。ギ酸エステルの反応性誘導体は、一般式(I X)の化合物1モルに対し1モルないし過剰モル、好ましくは1~3モルを、塩基はギ酸エステルの反応性誘導体に対し、1モルないし過剰  
20 モル、好ましくは1~3モルを用いる。なお、ギ酸エステルの反応性誘導体とは、アミドカルボン酸エステルを生成しうるものであれば、特に限定されないが、具体的には例えばクロロギ酸p-ニトロフェニル、クロロギ酸メチル等が挙げられる。

反応は通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えば塩化メ  
25 チレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類；例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類；例えばジメチルホルムアミド、アセトン、酢酸エチル等の非プロトン性極性溶媒、又はその混合溶媒等が挙げられる。

反応温度は、一般式(I X)の化合物とギ酸エステルの反応性誘導体との反応

では、通常、20℃ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは20℃～50℃であり、反応時間は、通常、30分間～24時間、好ましくは1時間～24時間である。この反応が完結した後、一般式(I I I)の化合物と反応させる段階においては、通常、20℃ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは5

5 0℃～100℃である。

さらに一般式(X)の化合物に金属錯体を触媒としてカルボキシル基を導入し、常法に従って例えばアミド体、エステル体等に誘導化した後、必要に応じて水酸基、アミノ基及びカルボキシル基等の保護基の除去反応を適宜組み合わせて行うことにより、一般式(I'')の化合物を製造することができる。

10 また、一般式(X)の化合物は、一般式(I X)の化合物、一般式(I I I)の化合物及びギ酸エステルの反応性誘導体を使用する方法に代えて、例えば一般式(I I I)の化合物を活性炭存在下においてジホスゲンと反応させイソシアネートとした後、一般式(I X)の化合物と反応させることによっても製造することができる。

15 反応は、通常不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては例えばテトラヒドロフラン等が挙げられる。

反応に用いる各試薬の量は、一般式(I I I)の化合物1モルに対し、ジホスゲンを1モルないし過剰モル、好ましくは1モルであり、活性炭は5g、一般式(I X)の化合物は1モルないし過剰モル、好ましくは1モルである。

20 反応温度は、通常、20℃ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは30℃～100℃である。

反応時間は、通常、30分～24時間、好ましくは30分～6時間である。

一般式(X)の化合物の他の官能基に変換可能な官能基を有する反応性置換基Lを変換する工程は、例えばRが芳香環でLがハロゲン原子である場合、パラジウム錯体を触媒として、ホスフィン配位子及び塩基の存在下、一般式(X)の化合物と一酸化炭素とを例えばメタノール、エタノール等のアルコール溶媒中で反応させて、一般式(X)のエステルを生成した後、塩基性条件下で当該エステルを加水分解する方法が適用できる。

他の官能基に変換可能な官能基を有する反応性置換基とは、例えば、水酸基、

アミノ基、カルボキシル基、エステル基、ハロゲン原子等の置換基が挙げられる。

反応に用いる各試薬の量は、一般式 (X) の化合物 1 モルに対し、例えば酢酸パラジウム等のパラジウム錯体及び例えば 1, 1-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン等のホスフィン配位子をそれぞれ 5 ~ 50 重量%、好ましくは 10 ~ 20 重量%を用い、また例えば炭酸水素ナトリウム等の塩基は一般式 (X) の化合物 1 モルに対し、2 モル ~ 10 モル、好ましくは 2 モル ~ 3 モル用いる。

反応温度は、通常、20℃ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは 50℃ ~ 100℃であり、反応時間は、通常、30 分間 ~ 24 時間、好ましくは 5 時間 ~ 24 時間である。

- 10 このようにして製造されたカルボン酸をさらに変換する方法は、後述する Ar の置換基の変換方法と同様に行うことができる。

反応終了後、通常の処理を行った後、必要に応じて水酸基、アミノ基及びカルボキシル基等の保護基の除去反応を適宜組み合わせることで行い、一般式 (I'') の化合物を製造することができる。

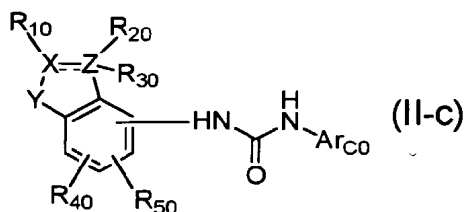
- 15 保護基の除去方法は当該保護基の種類及び目的化合物の安定性等により異なるが、例えば前記文献記載の方法又はそれに準ずる方法に従って適宜行うことができる。

次に、一般式 (I) の化合物の Ar 上の置換基の変換方法を説明する。

- 20 Ar は、前述したように、各種の置換基を有することができる。例えば製造法 A 及び製造法 B に示すように、当初の原料化合物に所望の置換基を導入したものを使用すれば、所望の化合物を製造することができる。しかしながら、反応性、収率等を向上させるため、例えば  $-T_1-OR_7$  (ここにおいて、 $R_7$  は、水酸基の保護基、 $T_1$  は、前記の意味を有する) を有する一般式 (I I) の化合物を製造した後、更に官能基の変換反応を行ったり (変換法 A)、或いは一般式 (I I) の化合物のウレア部分を保護し、次いで所望の置換基を導入するため、例えば以下の変換法 B ないし変換法 H に示すように各種変換反応を行うことができる。

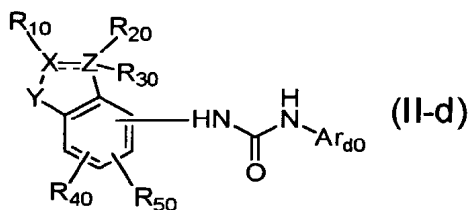
#### 変換法 A

本変換法は、当該ウレア部分を保護せずに Ar 上の官能基の変換を行う方法である。各種の変換方法は、例えば一般式 (I I - c)



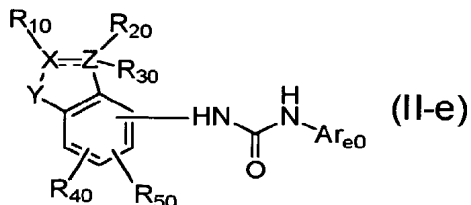
[式中、 $Ar_{Co}$  は、置換基： $-T_1-OR_7$ （ここにおいて、 $R_7$  及び  $T_1$  は前記の意味を有する）を含む前記の  $Ar_0$  を示し、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$  及び式  $\equiv$  は、前記の意味を有する] の化合物を出発物質として、

5 一般式 (II-d)



[式中、 $Ar_{do}$  は、置換基： $-T_1-OH$ （ここにおいて、 $T_1$  は前記の意味を有する）を含む前記の  $Ar_0$  を示し、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$  及び式  $\equiv$  は、前記の意味を有する] の化合物としたり、一般式 (II-d) の

10 化合物を有機合成化学においてよく知られた、アルコールをアミンへ変換する各種の合成方法を利用して、一般式 (II-e)



[式中、 $Ar_{e0}$  は、置換基： $-T_1-NH_2$ （ここにおいて、 $T_1$  は前記の意味を有する）を含む前記の  $Ar_0$  を示し、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$  及び式  $\equiv$  は、前記の意味を有する] の化合物とする等が挙げられる。

水酸基の保護基の除去法は当該保護基の種類及び目的化合物の安定性等により異なるが、例えば前記文献記載の方法又はそれに準ずる方法に従って適宜行うことができる。

15 アルコールをアミンへ変換する各種の合成方法及び反応条件としては、例えばアゾジカルボン酸ジエチルエステル、トリフェニルホスフィン及びフタルイミド

(又はジフェニルリン酸アジド)を用いる、いわゆる光延反応を行うか、又はトリエチルアミン等の塩基の存在下、塩化メタンスルホニル等のスルホニル化剤でスルホニル化し、次いで塩基の存在下、フタルイミド(又はアジ化ナトリウム)を作用させた後、得られたフタルイミド体(又はアジド体)をヒドラジンで処理

5 (又は還元)する方法等が好ましい。

上記反応は通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、前記光延反応では、例えばテトラヒドロフラン、クロロホルム、ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン等が、またスルホニル化及びフタルイミド(又はアジ化ナトリウム)を作用させる反応においては、例えば塩化メチレン、クロロホルム、テトラ

10 ヒドロフラン、ベンゼン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。

また、ヒドラジンによるフタルイミド基の除去反応では、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類等が、さらにアジド体の還元反応において水素化金属錯体を用いる場合、例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類を、トリフェニルホスフィン等でホスフィン還元を行う場合、例えば含水テト

15 ラヒドロフラン等を、接触還元による還元では、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類等を使用することが好ましい。

使用される試薬の量は、例えば前記光延反応では、一般式(I I - d)の化合物1モルに対し、アゾジカルボン酸ジエチルエステル、トリフェニルホスフィン及びフタルイミド(又はジフェニルリン酸アジド)がそれぞれ1モルないし過剰

20 モル、好ましくは1~5モルである。また、スルホニル化後、フタルイミド(又はアジ化ナトリウム)を反応させる反応では、一般式(I I - d)の化合物1モルに対し、スルホニル化剤が1モルないし過剰モル、好ましくは1~3モルであり、この際使用される塩基はスルホニル化剤に対し、1モルないし過剰モル、好ましくは1~3モルである。次段階のフタルイミド(又はアジ化ナトリウム)を

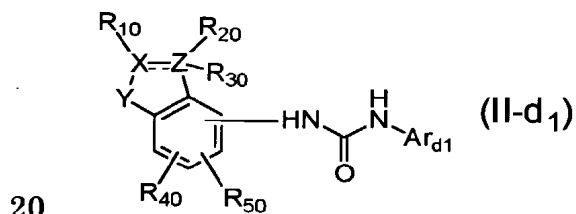
25 反応させる反応では、スルホニル化剤1モルに対し、フタルイミド及び塩基又はアジ化ナトリウムを1モルないし過剰モル、好ましくは1~5モル使用する。ヒドラジンによるフタルイミド基の除去反応では、フタルイミド体1モルに対し、ヒドラジンが1モルないし過剰モル、好ましくは1~10モルであり、アジド体の水素化金属錯体又はトリフェニルホスフィンによる還元反応では、アジド体1

モルに対し、還元剤が1モルないし過剰モル、好ましくは1～2モルである。

- 前記光延反応では、反応温度は、通常、 $-70^{\circ}\text{C}$ ～ $100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $20^{\circ}\text{C}$ ～ $50^{\circ}\text{C}$ であり、反応時間は、通常、5分間～48時間、好ましくは30分間～24時間である。ヒドラジンによるフタルイミド基の除去反応の場合、反応温度は、通常、 $0^{\circ}\text{C}$ ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは $20^{\circ}\text{C}$ ～ $100^{\circ}\text{C}$ であり、反応時間は、通常、5分間～48時間、好ましくは30分間～24時間である。アジド体を還元してアミン体へ変換する反応では、還元剤として水素化金属錯体を用いる場合、反応温度は、通常、 $-70^{\circ}\text{C}$ ～ $150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20^{\circ}\text{C}$ ～ $50^{\circ}\text{C}$ であり、反応時間は、通常、5分間～48時間、好ましくは10分間～10時間であり、また還元剤としてトリフェニルホスフィンを用いる場合、反応温度は、通常、 $20^{\circ}\text{C}$ ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは $30^{\circ}\text{C}$ ～ $100^{\circ}\text{C}$ であり、反応時間は、通常、10分間～48時間、好ましくは30分間～24時間である。接触還元による還元の場合、反応温度は、通常、 $0^{\circ}\text{C}$ ～ $100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $20^{\circ}\text{C}$ ～ $50^{\circ}\text{C}$ であり、反応時間は、通常、10分間～48時間、好ましくは10分間～24時間である。

反応終了後、通常の治療を行った後、必要に応じて水酸基、アミノ基及びカルボキシル基等の保護基の除去反応を適宜組み合わせて行うことにより、一般式(I I - e)の化合物を製造することができる。

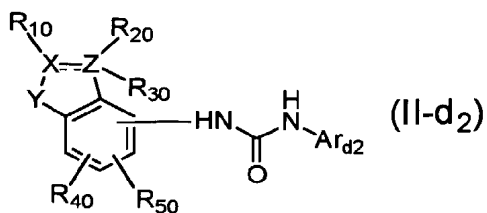
一般式(I I - d)の化合物の中で、一般式(I I - d<sub>1</sub>)



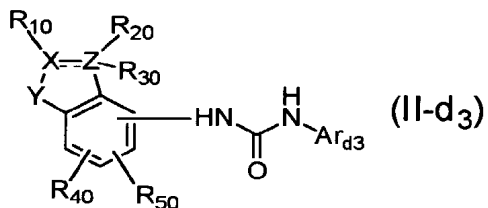
- [式中、 $\text{Ar}_{d1}$ は、置換基： $-\text{T}_1-\text{CH}(\text{R}_{d1})-\text{OH}$  (ここにおいて、 $\text{R}_{d1}$ は、水素原子、適宜、保護された置換基を有していてもよい、低級アルキル基、アラルキル基、芳香環基、複素芳香環基又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1種若しくはそれ以上包含してもよく適宜置換基を有していてもよい飽和若しくは不飽和の脂肪族環基を意味し、 $\text{T}_1$ は前記の意味を有する)を含む前記の $\text{Ar}_0$ を意味し、 $\text{X}$ 、 $\text{Y}$ 、 $\text{Z}$ 、 $\text{R}_{10}$ 、 $\text{R}_{20}$ 、 $\text{R}$
- 25



30、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$  及び式  $\equiv$  は、前記の意味を有する] で表される化合物について、酸化反応を行い、一般式 (II-d<sub>2</sub>)



5 [式中、 $Ar_{d2}$ は、置換基： $-T_1-C(=O)-R_{d1}$  (ここにおいて、 $R_{d1}$ 及び $T_1$ は前記の意味を有する) を含む前記の $Ar_0$ を意味し、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$  及び式  $\equiv$  は、前記の意味を有する] の化合物とした後、還元的アミノ化を行い、一般式 (II-d<sub>3</sub>)



10 [式中、 $Ar_{d3}$ は、置換基： $-T_1-CH(R_{d1})-NR_{d2}R_{d3}$  (ここにおいて、 $R_{d2}$ 及び $R_{d3}$ は、どちらか一方が水素原子、又は同一若しくは異なって、適宜、保護された置換基を有していてもよい、低級アルキル基、アラルキル基、芳香環基、複素芳香環基若しくは窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1種若しくはそれ以上包含してもよく適宜置換基を有して

15 いてもよい飽和若しくは不飽和の脂肪族環基を意味し、 $R_{d1}$ 及び $T_1$ は前記の意味を有する) を含む前記の $Ar_0$ を意味し、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$  及び式  $\equiv$  は、前記の意味を有する] の化合物を製造することができる。

一般式 (II-d<sub>1</sub>) の化合物を酸化して一般式 (II-d<sub>2</sub>) の化合物を合成する反応は、合成上一般によく知られた酸化反応を適用することができる。

20 一般式 (II-d<sub>2</sub>) の化合物と $R_{d2}R_{d3}NH$  (式中、 $R_{d2}$ 及び $R_{d3}$ は前記の意味を有する) で表される化合物との還元的アミノ化反応は、一般式 (II-d<sub>2</sub>) の化合物1モルに対し、 $R_{d2}R_{d3}NH$ を1モルないし過剰モル、好ましくは3~5モル用い、還元剤として、例えば水素化ホウ素ナトリウム又は水素化トリ

アセトキシホウ素ナトリウム等を1モルないし過剰モル、好ましくは3～5モル用い、必要に応じてモレキュラーシーブス3Aを一般式(I I - d<sub>2</sub>)の化合物の重量の3倍量を加えて行う。

- 5 反応は、通常不活性溶媒中で行い、当該不活性溶媒としては、クロロホルム、メタノール又はこれらの混合溶媒等が好ましい。反応温度は、20℃から用いる不活性溶媒の沸点、好ましくは20～60℃である。

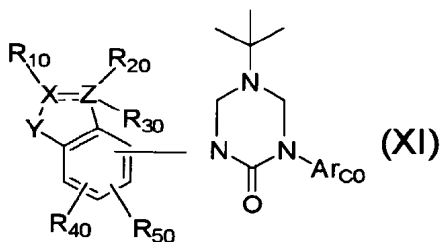
一般式(I I - d<sub>1</sub>)の化合物から一般式(I I - d<sub>2</sub>)の化合物を経て、一般式(I I - d<sub>3</sub>)の化合物を合成する工程は、変換法Bに示すようにウレア部分を保護した後においても同様に行うことができる。

- 10 このようにして得られた一般式(I I - c)の化合物、一般式(I I - d)の化合物及び一般式(I I - e)の化合物は、適宜保護基を除去することにより、一般式(I)の化合物を製造することができる。なお、保護基の除去方法は当該保護基の種類及び目的化合物の安定性等により異なるが、例えば前記文献記載の方法又はそれに準ずる方法に従って適宜行うことができる。

### 15 変換法B

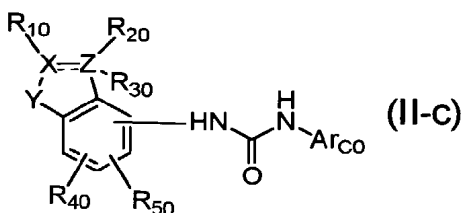
本製造法は、当該ウレア部分を保護した後、変換を行う方法である。

一般式(X I)

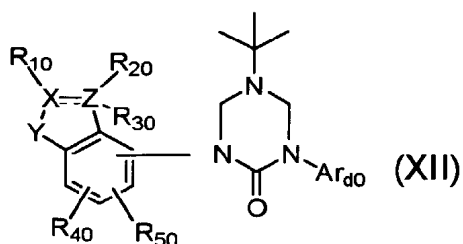


- 20 [式中、Ar<sub>Co</sub>、X、Y、Z、R<sub>10</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>50</sub>及び式 ≡ は、前記の意味を有する]の化合物は、

一般式(I I - c)



- [式中、 $Ar_{c0}$  は、置換基： $-T_1-OR_6$ （ここにおいて、 $R_6$  及び $T_1$ は前記の意味を有する）を含む前記の $Ar_0$ を意味し、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$  及び式  $\equiv$  は、前記の意味を有する] の化合物を *tert*-ブチルアミン及びパラホルムアルデヒドから調製したイミン中で攪拌することにより製造し、本変換反応の原料化合物とすることができ、さらに一般式 (XI) の化合物の水酸基の保護基を除去することにより、一般式 (XII)



- [式中、 $Ar_{d0}$  は、置換基： $-T_1-OH$ （ここにおいて、 $T_1$ は、前記の意味を有する）を含む前記の $Ar_0$ を意味し、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$  及び式  $\equiv$  は、前記の意味を有する] の化合物を製造することができる。

一般式 (XI) の化合物を製造する反応は、一般式 (II-c) の化合物 1 モルに対し、*tert*-ブチルアミン及びパラホルムアルデヒドから調製したイミンを 3～5 モル、好ましくは 4 モルを用いて行う。

- 上記反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン等が挙げられる。

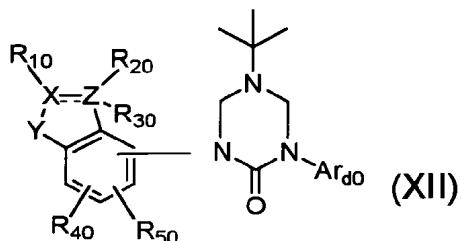
反応温度は、通常、50℃ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは 80℃～150℃であり、反応時間は、通常、12時間～72時間、好ましくは 24時間～72時間である。必要に応じて、反応を促進させるために例えば硫酸等の鉱酸を 1 滴加えてもよい。

- 一般式 (XII) の化合物は、一般式 (XI) の化合物を用いて、前記変換法 A の一般式 (II-c) の化合物から一般式 (II-d) の化合物を製造する工程の方法に準じて行うことができる。

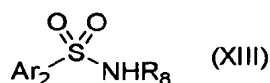
- 一般式 (XII) の化合物は、一般式 (I) の化合物を製造するための鍵中間体であり、例えば以下の変換法 C ないし変換法 E に示すように、一般式 (XII) の化合物又はその誘導体を用いて、誘導化を行うことができる。

## 変換法C

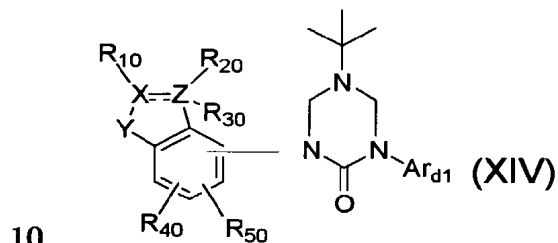
一般式 (X I I)



- 5 [式中、Ar<sub>d0</sub>、X、Y、Z、R<sub>10</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>50</sub> 及び式 ≡ は、前記の意味を有する] の化合物と一般式 (X I I I)



[式中、Ar<sub>2</sub> は1ないし2個のニトロ基により置換されたフェニル基を示し、R<sub>8</sub>は1ないし3個のメトキシ基により置換されたベンジル基を意味する] で表される化合物と反応させることにより、一般式 (X I V)



10

[式中、Ar<sub>d1</sub> は、置換基：-T<sub>1</sub>-N(R<sub>8</sub>)SO<sub>2</sub>Ar<sub>2</sub> (ここにおいて、T<sub>1</sub>、R<sub>8</sub>、Ar<sub>2</sub> は、前記の意味を有する) を含む前記のAr<sub>0</sub>を意味し、X、Y、Z、R<sub>10</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>50</sub> 及び式 ≡ は、前記の意味を有する] で表される化合物を製造することができる。

- 15 反応は、一般式 (X I I) の化合物1モルに対して、一般式 (X I I I) の化合物を1モルないし過剰モル、好ましくは1~3モル用いて、光延反応の常法に従って行われる。例えばジエチルアゾジカルボキシレート等のアゾジカルボン酸のジエステルとトリフェニルホスフィン等のホスフィン類により一般式(X I I) の化合物を活性化し、一般式 (X I I I) の化合物と反応させることにより、
- 20 一般式 (X I V) の化合物を得ることができる。

反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類又はそれらの混合溶媒等が挙げられる。

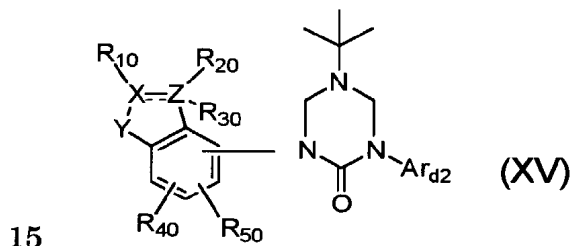
- 5 使用される試薬の量は、一般式 (X I I) の化合物 1 モルに対して、例えばジエチルアゾジカルボキシレート等のアゾジカルボン酸のジエステルと例えばトリフェニルホスフィン等のホスフィン類をそれぞれ 1 モルないし過剰モル、好ましくは 1 モル～3 モルである。

反応温度は、通常、0℃ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは 20℃～40℃である。

- 10 反応時間は、通常、1 時間～24 時間、好ましくは 2 時間～24 時間である。

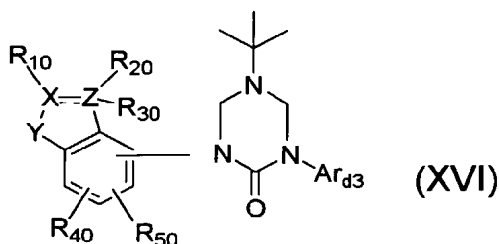
反応終了後、通常の処理を行い、一般式 (X I V) で表される化合物の粗生成物を得ることができる。このようにして得られた一般式 (X I V) で表される化合物を、常法に従って精製し、一般式 (X I V) の化合物を得ることができる。

一般式 (X I V) の化合物から一般式 (X V)

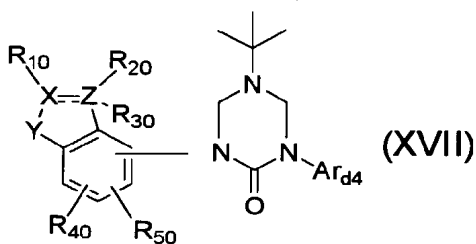


- [式中、 $Ar_{d2}$  は、置換基： $-T_1-NHSO_2Ar_2$  (ここにおいて、 $T_1$ 、 $Ar_2$  は、前記の意味を有する) を含む前記の  $Ar_0$  を意味し、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$  及び式  $\equiv$  は、前記の意味を有する] の化合物を生成する反応は、アミノ基の保護基の 1 種であるアラルキル基の通常の方法、例え
- 20 ば前記文献記載の方法に従って行われる。

一般式 (X V) の化合物から一般式 (X V I)



- [式中、 $Ar_{d3}$  は、置換基： $-T_1-N(R_q)SO_2Ar_2$  (ここにおいて、 $R_q$ 、 $T_1$ 、 $Ar_2$  は、前記の意味を有する) を含む前記の  $Ar_0$  を意味し、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$  及び式  $\equiv$  は、前記の意味を有する] の化合物
- 5 を生成する反応は、一般式 (XV) の化合物 1 モルに対し、 $R_q-OH$  (ここにおいて、 $R_q$  は前記の意味を有する) を 1 モルないし過剰モル、好ましくは 1 ~ 3 モル用いて、一般式 (XII) の化合物と一般式 (XIII) の化合物との反応と同様な方法で行うことができ、従って、反応条件等も同様な条件を適用できる。
- 一般式 (XVI) の化合物から一般式 (XVII)



10

- [式中、 $Ar_{d4}$  は、置換基： $-T_1-NHR_q$  (ここにおいて、 $R_q$ 、 $T_1$  は、前記の意味を有する) を含む前記の  $Ar_0$  を意味し、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$  及び式  $\equiv$  は、前記の意味を有する] の化合物を生成する反応は、例えばアリアルスルホンアミドの加水分解の常法に従って、例えばチオフェノール、炭酸ナトリウム等を使用して、不活性溶媒中で作用させることにより行うことができる。当該不活性溶媒としては例えばジメチルホルムアミド等が好ましい。
- 15

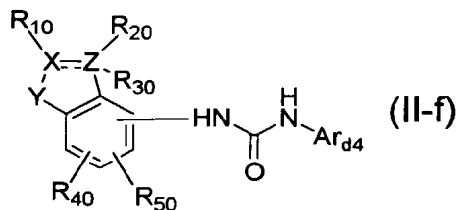
- $R_q$  に合成上、変換可能な置換基が存在する場合、一般式 (XVI) の化合物に対し、必要に応じて合成反応を行うことにより、適宜置換基を導入した後、一般式 (XVI) の化合物から一般式 (XVII) へ変換する反応と同様の条件を
- 20 適用することができる。

反応温度は、通常、 $20^\circ C$  ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは  $20^\circ C$

～80℃である。

反応時間は、通常、2時間～48時間、好ましくは2時間～24時間である。

一般式 (XVI) の化合物から一般式 (II-f)



- 5 [式中、 $Ar_{d4}$  は、置換基： $-T_1-NHR_q$  (ここにおいて、 $R_q$ 、 $T_1$ は、前記の意味を有する) を含む前記の  $Ar_0$  を意味し、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$  及び式  $\equiv$  は、前記の意味を有する] の化合物を生成する反応は、一般式 (XVI) の化合物に適当な酸、例えば塩酸、トリフルオロ酢酸等を作作用させて行うことができる。必要であれば、テトラヒドロフラン、クロロホルム等の不活性溶媒と酸とを混合して反応を行うことができる。
- 10

また、一般式 (XVI) の化合物に対し、必要に応じて  $R_q$  上の置換基の変換反応を行うことにより、適宜置換基を導入した化合物に対しても同様の反応を行うことができる。

- 一般式 (II-f) の化合物は、一般式 (XXIII) の化合物に対し、還元
- 15 的アミノ化を行うことによっても合成できる。この合成方法においては、還元アミノ化反応の前後の適当な段階において、例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸等で処理することにより、ウレア部分の保護基を除去することにより、一般式 (II-f) の化合物を製造することができる。

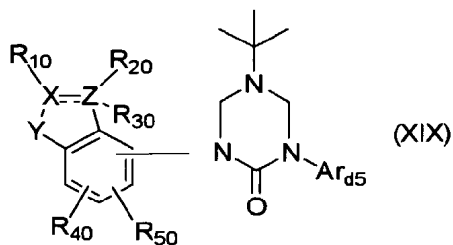
- 本製造法の各工程における化合物中に保護基が存在する場合、それぞれ上記
- 20 工程の適当な段階において、これらの保護基の除去を行い、最終的にすべての保護基を除去することにより、一般式 (I) の化合物を製造することができる。

保護基の除去方法は当該保護基の種類及び目的化合物の安定性等により異なるが、例えば前記文献記載の方法又はそれに準ずる方法に従って適宜行うことができる。

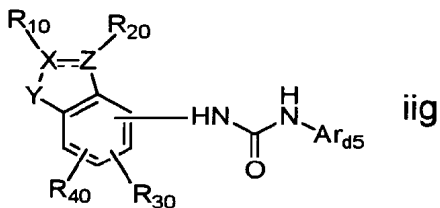
## 25 変換法D

本変換は、変換法Cで製造した一般式 (XVI) の化合物を使用して、一般

式 (X I X)



[式中、 $Ar_{d5}$  は、置換基： $-T_1-NR_q-T_2-R_p$  (ここにおいて、 $T_2$  は、カルボニル基又はスルホニル基を示し、 $R_p$ 、 $R_q$ 、 $T_1$ 、 $Ar_2$  は、前記の意味を有する) を含む前記の  $Ar_0$  を意味し、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$  及び式  $\equiv$  は、前記の意味を有する] の化合物とし、次いで一般式 (I I - g)



[式中、 $Ar_{d5}$  は、置換基： $-T_1-NR_q-T_2-R_p$  (ここにおいて、 $T_1$ 、 $Ar_2$ 、 $R_p$ 、 $R_q$  及び  $T_2$  は、前記の意味を有する) を含む前記の  $Ar_0$  を意味し、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$  及び式  $\equiv$  は、前記の意味を有する] の化合物を製造するものである。

一般式 (X V I I) の化合物から一般式 (X I X) を製造する反応は、一般式 (X V I I) の化合物と一般式 (X V I I I)  $R_p-T_2-OH$  [ $R_p$  及び  $T_2$  は前記の意味を有する] で表されるカルボン酸、スルホン酸、又はそれらの反応性誘導体とを反応させることにより製造することができる。一般式 (X V I I I) のカルボン酸又はスルホン酸の反応性誘導体としては、例えば酸ハロゲン化物、混合酸無水物、活性エステル、活性アミド等が用いられる。

一般式 (X V I I I) のカルボン酸を用いる場合には、 $N$ 、 $N'$  -ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、2-クロロ1,3-ジメチルイミダゾリルクロリド等の縮合剤の存在下、反応を行うことが好ましい。



一般式 (XVI I) 化合物と一般式 (XVI I I) の化合物との反応は、一般式 (XVI I) の化合物 1 モルに対して、一般式 [ (XVI I I) ] の化合物を 1 モルないし過剰モル、好ましくは 1 ~ 5 モル用いて行われる。

5 反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類；例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類；例えばジメチルホルムアミド、アセトン、酢酸エチル等の非プロトン性極性溶媒、又はそれらの混合溶媒等が挙げられる。

10 反応温度は、通常、 $-20^{\circ}\text{C}$  ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは  $0^{\circ}\text{C}$  ~  $50^{\circ}\text{C}$  である。

反応時間は、通常、10 分間 ~ 48 時間、好ましくは 30 分間 ~ 24 時間である。

15 また、上記反応は反応を円滑に進めるために塩基の存在下に行うことができる。当該塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、又は例えばトリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N、N-ジメチルアニリン等の有機塩基の存在下に行うことが好ましい。

20 当該塩基の使用量は、一般式 (XVI I I) の化合物 1 モルに対し、1 モルないし過剰モル、好ましくは 1 ~ 5 モルである。

25 一般式 (XVI I I) の酸ハロゲン化物は、一般式 (XVI I I) のカルボン酸又はスルホン酸を定法に従って、ハロゲン化剤と反応させることによって得ることができる。ハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、三塩化リン、五塩化リン、オキシ塩化リン、三臭化リン、オキザリルクロリド、ホスゲン等が用いられる。

一般式 (XVI I I) のカルボン酸の混合酸無水物は、一般式 (XVI I I) のカルボン酸を定法に従って、例えばクロロギ酸エチル等のクロロギ酸エステル；アセチルクロリド等の脂肪族カルボン酸クロリド等と反応させることにより得ることができる。

一般式 (X V I I I) のカルボン酸の活性エステルは、一般式 (X V I I I) のカルボン酸を定法に従って、例えば N, N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等の縮合剤の存在下、例えば N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の N-ヒドロキシ化合物； 4-ニトロフェノール、ペンタクロロフェノール等のフェノール化合物等と反応させることにより得ることができる。

5

一般式 (X V I I I) のカルボン酸の活性アミドは、一般式 [x v i i i] のカルボン酸を定法に従って、例えば 1, 1' -カルボニルジイミダゾール、1, 1' -カルボニルビス (2-メチルイミダゾール) 等と反応させることにより得ることができる。

10

このようにして得られた一般式 (X I X) の化合物から適宜保護基を除去して、一般式 (I I - g) の化合物を得、更に保護基を除去することにより、一般式 (I) の化合物を製造することができる。

15

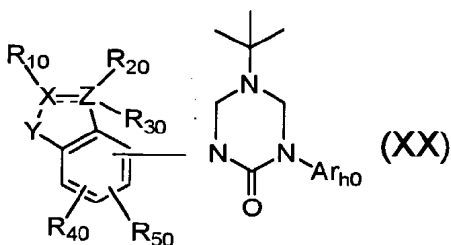
一般式 (X I X) の化合物に適当な酸、例えば塩酸、トリフルオロ酢酸等を作作用させて一般式 (I I - g) の化合物を製造することができる。必要であれば、例えばテトラヒドロフラン、クロロホルム等の不活性溶媒と酸とを混合して反応を行うことができる。

20

また、一般式 (I I - g) の化合物は、本製造法の方法に準じて、変換法 A の一般式 (I I - f) の化合物を原料として製造することができる。

### 変換法 E

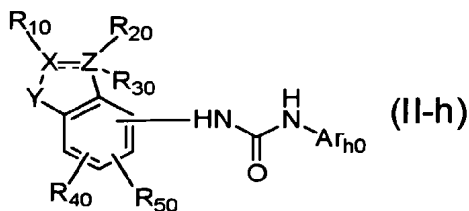
本変換法は、一般式 (X I I) の化合物を使用して、一般式 (X X)



[式中、Ar<sub>h0</sub> は、置換基：-T<sub>1</sub>-OR<sub>p</sub> (ここにおいて、R<sub>p</sub> 及び T<sub>1</sub> は、前記の意味を有する) を含む前記の Ar<sub>0</sub> を意味し、X、Y、Z、R<sub>10</sub>、R<sub>20</sub>、R

25

30、R<sub>40</sub>、R<sub>50</sub> 及び式  $\equiv$  は、前記の意味を有する] の化合物とし、次いで一般式 (I I - h)



[式中、Ar<sub>h0</sub> は、置換基：-T<sub>1</sub>-O-R<sub>p</sub> (ここにおいて、R<sub>p</sub> 及びT<sub>1</sub>は、  
5 前記の意味を有する) を含む前記のAr<sub>0</sub>を意味し、X、Y、Z、R<sub>10</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>50</sub> 及び式  $\equiv$  は、前記の意味を有する] の化合物を製造するものである。

一般式 (X I I) の化合物を使用して一般式 (X X) の化合物を製造する方法は、アルコールをエーテルへ変換する各種の合成方法及び反応条件が利用できる。

- 10 例えばアリアルエーテルの合成には、アゾジカルボン酸ジエチルエステル、トリフェニルホスフィンを用いてアリアルアルコールと反応を行う、いわゆる光延反応を行うのが好ましい。また、アルキルエーテルの合成方法としては、例えば塩基の存在下、一般式 (X X I) R<sub>p</sub>-OH (式中、R<sub>p</sub> は、前記の意味を有する) のアルコールから得られるハロゲン化物 (市販の試薬が入手できる場合は市販の  
15 試薬) 又はスルホン酸エステル、例えばメタンスルホン酸エステルを反応させる方法等が挙げられる。さらにアルキルエーテル及びアリアルエーテルの合成方法としては、例えば一般式 (X I I) の化合物をハロゲン化物あるいはスルホン酸エステルへ変換した後、塩基存在下、一般式 (X X I) R<sub>p</sub>-OHのアルコールと反応させる方法等が挙げられる。該アルコールから該ハロゲン化物への変換は、  
20 通常の方法、例えば四臭化炭素、トリフェニルホスフィンを四塩化炭素等の不活性溶媒中で反応させることにより得ることができる。また、スルホン酸エステル、例えばメタンスルホン酸エステルは、メタンスルホニルクロリドとトリエチルアミン等の塩基を酢酸エチル等の不活性溶媒中で反応を行うことにより得ることができる。

- 25 こうして得られた一般式 (X X) の化合物を必要に応じて水酸基、アミノ基及びカルボキシル基等の保護基の除去反応を適宜組み合わせるにより、一

一般式 (I I - h) の化合物を製造することができる。

上記反応は通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、前記光延反応では、例えばテトラヒドロフラン、クロロホルム、ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン等が、ハロゲン化においては、例えば四塩化炭素、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、またスルホニル化においては、例えば塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ベンゼン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド等が好ましい。

- 使用される試薬の量は、例えば前記光延反応では、一般式 (X I I) の化合物 1 モルに対し、アゾジカルボン酸ジエチルエステル、トリフェニルホスフィン及びアリアルアルコールがそれぞれ 1 モルないし過剰モル、好ましくは 1 ~ 5 モルである。また、一般式 (X X I) のアルコールをハロゲン化後、一般式 (X I I) の化合物を反応させる反応では、一般式 (X X I) のアルコール 1 モルに対し、ハロゲン化剤が 1 モルないし過剰モル、好ましくは 1 ~ 3 モルであり、次段階の一般式 (X I I) の化合物を反応させる反応では、一般式 (X I I) の化合物 1 モルに対し、ハロゲン化物を 1 モルないし過剰モル、好ましくは 1 ~ 5 モル、また塩基をハロゲン化物 1 モルに対し、1 モルないし過剰モル、好ましくは 1 ~ 5 モル使用する。さらに一般式 (X X I) のアルコールをスルホン酸エステルへ変換した後、一般式 (X I I) の化合物を反応させる反応では、一般式 (X X I) のアルコール 1 モルに対し、スルホニル化剤が 1 モルないし過剰モル、好ましくは 1 ~ 3 モル、また塩基をスルホニル化剤 1 モルに対し、1 モルないし過剰モル、好ましくは 1 ~ 5 モル使用であり、次段階の一般式 (X I I) の化合物を反応させる反応では、一般式 (X I I) の化合物 1 モルに対し、スルホン酸エステルを 1 モルないし過剰モル、好ましくは 1 ~ 5 モル、また塩基をスルホン酸エステル 1 モルに対し、1 モルないし過剰モル、好ましくは 1 ~ 5 モル使用する。
- 一般式 (X I I) の化合物をハロゲン化物あるいはスルホン酸エステルへ変換した後、塩基存在下、一般式 (X X I) のアルコールと反応させる場合も、上記に従って行うことができる。

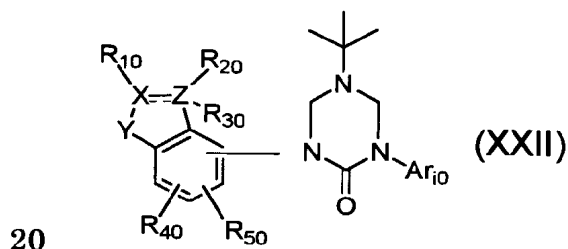
前記光延反応では、反応温度は、通常、 $-70^{\circ}\text{C}$  ~  $100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは  $20^{\circ}\text{C}$  ~  $50^{\circ}\text{C}$  であり、反応時間は、通常、5 分間 ~ 48 時間、好ましくは 30 分間 ~

- 24時間である。一般式 (XXI) のアルコールをハロゲン化後、一般式 (XI) の化合物を反応させる反応では、反応温度は、通常、0℃ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは20℃~100℃であり、反応時間は、通常、5分間~48時間、好ましくは30分間~24時間である。一般式 (XXI) のアルコールをスルホン酸エステルへ変換した後、一般式 (XII) の化合物を反応させる反応では、反応温度は、通常、0℃~100℃、好ましくは0℃~30℃であり、反応時間は、通常、5分間~48時間、好ましくは10分間~10時間である。なお、一般式 (XII) の化合物をハロゲン化物あるいはスルホン酸エステルへ変換した後、塩基存在下、一般式 (XXI) のアルコールと反応させる場合も、上記に従って行うことができる。

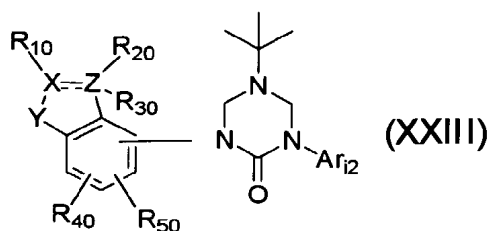
- 反応終了後、通常処理を行った後、必要に応じて水酸基、アミノ基及びカルボキシル基等の保護基の除去反応を適宜組み合わせて行うことにより、一般式 (I-h) の化合物を製造することができ、更に全ての保護基を除去することにより、一般式 (I) の化合物を製造することができる。
- 15 保護基の除去方法は当該保護基の種類及び目的化合物の安定性等により異なるが、例えば前記文献記載の方法又はそれに準ずる方法に従って適宜行うことができる。

#### 変換法F

本変換法は、一般式 (XII) の化合物を使用して、一般式 (XXII)



[式中、Ar<sub>10</sub>は、置換基：-T<sub>1</sub>-CHO（ここにおいて、T<sub>1</sub>は、前記の意味を有する）を含む前記のAr<sub>0</sub>を意味し、X、Y、Z、R<sub>10</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>50</sub>及び式 ≡ は、前記の意味を有する] の化合物とした後、一般式 (XXII)



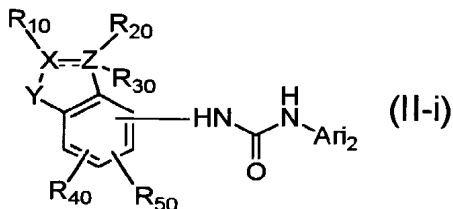
5 [式中、 $Ar_{12}$ は、置換基： $-T_1-CH=R_v$ （ここにおいて、 $T_1$ は、前記の意味を有し、 $R_v$ は、エステル基を示す）を含む前記の $Ar_0$ を意味し、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$  及び式  $\equiv$  は、前記の意味を有する] の化合物を製造するものである。

10 反応は、一般式 (X I I) の化合物 1 モルに対し、二酸化マンガン を 1 モルないし過剰モル、好ましくは 20 モル用いて行い、一般式 (X X I I) の化合物とした後、例えば、ジアルキルホスホノ酢酸エステルと適当な塩基、例えば、水素化ナトリウムをそれぞれ 1 モルないし過剰モル、好ましくは 3 ~ 5 モル用いて反応を行い、一般式 (X X I I I) の化合物を得ることができる。

反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等が挙げられる。

15 反応温度は、一般式 (X I I) の化合物から一般式 (X X I I) の化合物を合成する反応においては、通常、 $0^{\circ}\text{C}$  ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは、 $20^{\circ}\text{C}$  から  $50^{\circ}\text{C}$  である。また、一般式 (X X I I) の化合物から一般式 (X X I I I) の化合物を合成する反応においては、通常、 $-78^{\circ}\text{C}$  ~  $20^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは  $-78^{\circ}\text{C}$  ~  $0^{\circ}\text{C}$  である。

20 一般式 (X X I I I) の化合物に対し、反応性ジエン化合物とのディールス・アルダー反応、又は一般的によく知られた 1、3 双極子付加反応を行った後、酸で処理することにより、一般式 (I I - i)



[式中、 $Ar_{12}$ は、置換基： $-T_1-Cy$ （ここにおいて、 $T_1$ は、前記の意味を有し、 $Cy$ は、適宜、保護された置換基を有していてもよい、ヘテロ原子を含ん

でもよい脂肪族環基を有する)を含む前記の  $Ar_0$  を意味し、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$  及び式  $\text{---}$  は、前記の意味を有する] の化合物を製造することができる。

5 反応に用いる各試薬の量は、一般式 (XXIII) の化合物 1 モルに対し、反応性ジエン化合物 1 モルないし過剰モル、好ましくは 10 モルである。

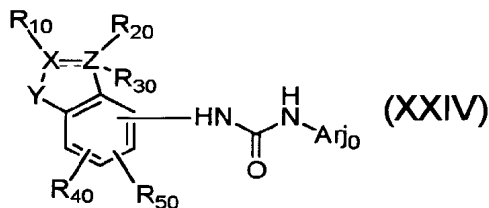
上記反応は通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、又はアセトニトリル等が好ましい。

10 反応温度は、 $0^{\circ}\text{C}$  ~ 反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは  $20^{\circ}\text{C}$  ~  $120^{\circ}\text{C}$  である。

反応後、得られた化合物に対し、一般式 (XVII) の化合物から一般式 (IIf) の化合物を製造する工程と同様の条件を適用することにより、一般式 (IIi) の化合物を製造することができる。

#### 変換法 G

15 一般式 (XXIV)



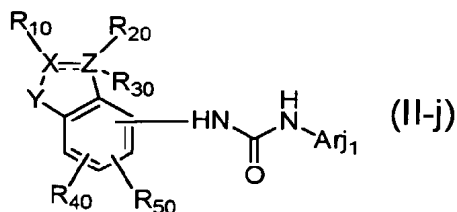
[式中、 $Ar_{j0}$  は、置換基： $-S_n-R_w3$  (ここにおいて、 $R_w$  は、低級アルキル基を示す) を含む前記の  $Ar_0$  を意味し、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$  及び式  $\text{---}$  は、前記の意味を有する] の化合物に対し、一般式 (X

20 XV)

$R_x-L_1$  (XXV)

[式中、 $R_x$  は、適宜、保護された置換基を有していてもよい、 $L_1$  が結合する炭素原子が不飽和結合を有する環式若しくは非環式であってもよい、脂肪族基、芳香環基又は複素芳香環基、 $L_1$  はハロゲン原子又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示す] の化合物を反応させることにより、一般式 (II-j)

25



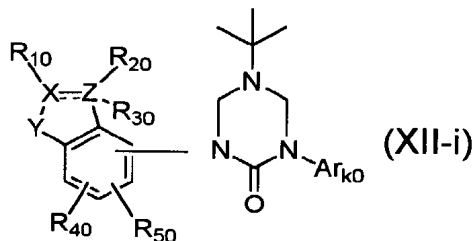
- [式中、 $Ar_{j1}$  は、置換基： $-R_x$ （ここにおいて、 $R_x$  は、適宜、保護された置換基を有していてもよい、 $Ar_{j1}$  と結合する炭素原子が不飽和結合を有する環式若しくは非環式であってもよい、脂肪族基、芳香環基又は複素芳香環基を示す）を含む前記の  $Ar_0$  を意味し、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$  及び式  $\equiv$  は、前記の意味を有する] の化合物を製造することができる。

- 反応は、一般式 (XXIV) の化合物 1 モルに対し、一般式 (XXV) の化合物を 1 モルないし過剰モル、好ましくは 1～3 モル用い、例えばトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム (0) ( $Pd_2(dba)_3$ ) 等のパラジウム触媒、例えばトリフェニルホスフィン等のホスフィン配位子を加え、及び必要に応じて塩化リチウムを添加して、不活性ガス中にて行う。

- 反応は、通常、不活性溶媒中で行い、当該不活性溶媒としては、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、例えばトルエン等の芳香族炭化水素類が挙げられる。反応温度は、 $20^\circ C$  から用いる不活性溶媒の沸点、好ましくは  $50 \sim 130^\circ C$  である。

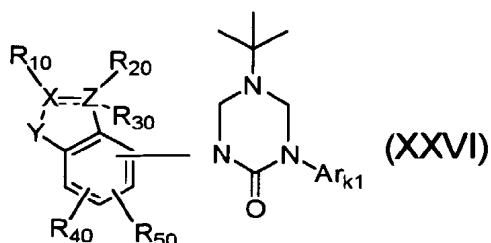
### 変換法H

一般式 (XII-i)



- [式中、 $Ar_{k0}$  は、置換基： $-(CH_2)_2-OH$  を含む前記の  $Ar_0$  を意味し、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$  及び式  $\equiv$  は、前記の意味を有する] の化合物から一般式 (XXVI)

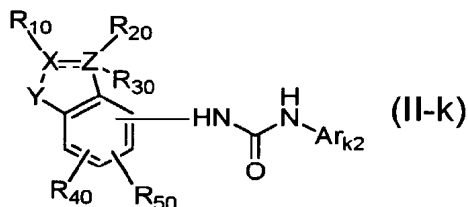




[式中、 $Ar_{k1}$ は、置換基： $-CH=CH_2$ を含む前記の $Ar_0$ を意味し、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$ 及び式  $\equiv$  は、前記の意味を有する]の化合物を合成した後、該化合物と一般式 (XXVI I)

5  $R_y-SH$  (XXVI I)

[ここにおいて、 $R_y$ は、適宜、保護された置換基を有していてもよい、脂肪族基又は芳香環基を示す]の化合物とを反応させ、一般式 (II-k)



- 10 [式中、 $Ar_{k2}$ は、置換基： $-(CH_2)_2-SR_y$  (ここにおいて、 $R_y$ は、前記の意味を有する)を含む前記の $Ar_0$ を意味し、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$ 及び式  $\equiv$  は、前記の意味を有する]の化合物を製造することができる。

- 15 一般式 (XII-i)の化合物から一般式 (XXVI)の化合物を合成する反応において、一般式 (XII-i)の化合物1モルに対し、例えば塩化メタンスルホニルを1ないし過剰モル、好ましくは1~3モルを用い、適当な塩基、例えば1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデカー7-エン (DBU)等の脂肪族第3級アミンを1ないし過剰モル、好ましくは1~3モルを用いて行う。

- 20 反応は、通常、不活性溶媒中で行い、当該不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等が挙げられる。反応温度は、20℃から用いる不活性溶媒の沸点、好ましくは20~50℃である。

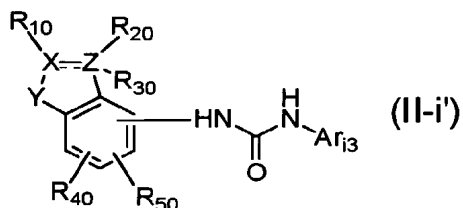
一般式 (XXVI)の化合物から一般式 (II-k)の化合物を合成する反応において、一般式 (XXVI)の化合物1モルに対し、 $R_y-SH$ を1モルない

し過剰モル、好ましくは1～5モル用い、ナトリウムエトキシド等の塩基を1モルないし過剰モル、好ましくは1～5モル加えて、反応終了後、塩酸等の酸で処理することにより一般式 (I I - k) の化合物を得る。

反応は、通常、例えばメタノール、エタノール等のアルコール中で行う。

- 5 反応温度は、0℃から用いる反応の沸点、好ましくは0～50℃である。

一般式 (X X V I) の化合物に対し、一般式 (X X I I I) の化合物から一般式 (I I - i) の化合物を合成する工程と同様の反応を行い、一般式 (I I - i')



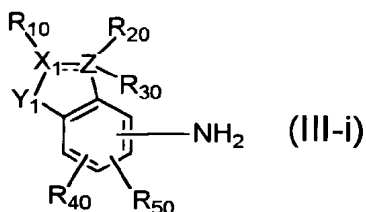
- 10 [式中、Ar<sub>13</sub>は、置換基：-T<sub>1</sub>-Cy' (ここにおいて、T<sub>1</sub>は、前記の意味を有し、Cy'は、適宜、保護された置換基を有していてもよく、ヘテロ原子を含んでもよい脂肪族環基を有する) を含む前記のAr<sub>0</sub>を意味し、X、Y、Z、R<sub>10</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>50</sub> 及び式 ≡ は、前記の意味を有する] の化合物を製造することができる。反応は、一般式 (X X I I I) の化合物から一般式 (I I - i) の化合物を合成する工程と同様の条件により行うことができる。

- 15 次に、本発明の原料化合物の製造法について説明する。

- 20 本発明の一般式 (I) の化合物は、前記の通り、主として一般式 (I I I) の化合物及び一般式 (I V) の化合物並びに一般式 (V) の化合物及び一般式 (V I) の化合物を原料化合物として使用して製造することができる。これらの原料化合物は、公知化合物からそれ自体公知の一般的な合成手法を利用して、製造することができるが、主要な製造ルートを以下に説明する。

一般式 (I I I) の化合物は、合成法Aないし合成法Jの方法により、一般式 (I V) の化合物は、合成法Kないし合成法Mの方法により、一般式 (V) の化合物は、合成法Nの方法により、製造することができる。

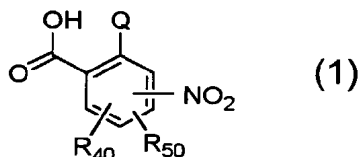
- 25 製造法Aで使用する一般式 (I I I) の化合物の内、Xが窒素原子で、YがC=Oの化合物、即ち一般式 (I I I - i)



[式中、 $X_1$ は窒素原子、 $Y_1$ はCOを示し、 $Z$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$ 及び式  $\equiv$  は、前記の意味を有する]の化合物は、以下の合成法Aで製造することができる。

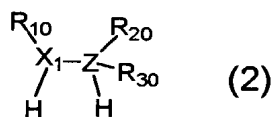
## 5 合成法A

一般式(1)

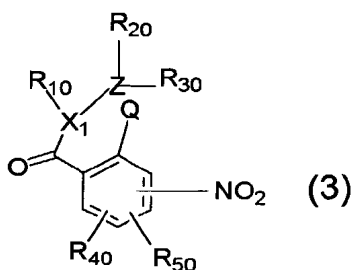


[式中、 $Q$ は、ハロゲン原子を示し、 $R_{40}$ 及び $R_{50}$ は、前記の意味を有する]で

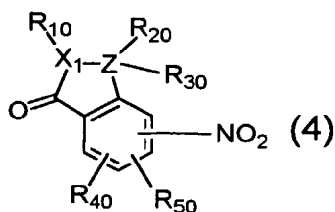
10 表されるカルボン酸を活性誘導体に導き、該活性誘導体(1')と一般式(2)



[式中、 $X_1$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{30}$ 及び $Z$ は、前記の意味を有する]の化合物とを反応し、一般式(3)



15 [式中、 $X_1$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$ 、 $Q$ 及び $Z$ は、前記の意味を有する]の化合物とした後、パラジウム錯体を触媒として用いて、この化合物を分子内閉環反応に付すことにより、一般式(4)



[式中、 $X_1$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$  及び  $Z$  は、前記の意味を有する]の化合物とし、次いで還元剤を作用させることにより製造することができる。

5 一般式 (1) のカルボン酸の活性誘導体 (1') と一般式 (2) の化合物との反応は、前記変換法 D で一般式 (XVI I) の化合物から一般式 (XIX) の化合物を製造する工程と同様な方法で行うことができ、従って反応条件等も同様な条件が適用できる。

10 一般式 (3) の化合物から一般式 (4) の化合物を製造する反応は、一般式 (3) の化合物 1 モルに対し、例えばテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム等のパラジウム錯体を 5 ~ 50 重量%、好ましくは 10 ~ 20 重量%、及び例えば酢酸カリウム等の塩基を 2 モル ~ 10 モル、好ましくは 2 モル ~ 5 モル用いて行われる。

15 反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類；例えばジメチルホルムアミド、アセトン、酢酸エチル等の非プロトン性極性溶媒又はそれらの混合溶媒等が挙げられる。

20 反応温度は、通常、20℃ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは 50℃ ~ 100℃であり、反応時間は、通常、30分間 ~ 24時間、好ましくは 5時間 ~ 24時間である。

一般式 (III - i) の化合物は、一般式 (4) の化合物を適当な条件を選択することにより、 $R_{20}$  が  $R_{10}$  及び  $X$  と形成する 5 員又は 6 員環が不飽和である化合物 (III - i<sub>a</sub>) 及び飽和である化合物 (III - i<sub>b</sub>) を製造することができる。

25 反応は、一般式 (4) の化合物 1 モルに対し、例えば塩酸酸性条件下で鉄粉を 5 モル ~ 20 モル、好ましくは 5 モル ~ 10 モルを作用することにより、不飽和

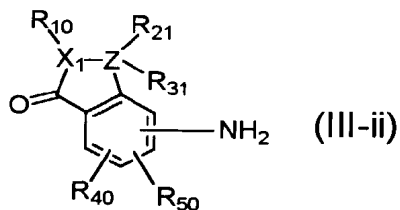
である化合物 (III-i<sub>a</sub>) を、また一般式 (4) の化合物 1 モルに対し、例えば 10%パラジウム炭素触媒を 5~50 重量%、好ましくは 10%~20 重量%用い、接触還元を行うことにより、飽和である化合物 (III-i<sub>b</sub>) を得ることができる。

- 5 反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、塩酸酸性条件下で鉄粉を作用させる反応においては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類が挙げられ、さらに接触還元に対しては例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類；例えばメタノール、エタノール等のアルコール類又はそれらの混合溶媒等が挙げられる。
- 10 反応温度は、通常、塩酸酸性条件下で鉄還元を行う場合、0℃ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは 20℃~50℃であり、反応時間は、通常、30分間~24時間、好ましくは 30分間~2時間であり、接触還元に対しては 0℃ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは 20℃~50℃であり、反応時間は、通常、1時間~48時間、好ましくは 5時間~24時間である。
- 15 反応終了後、通常 of 処理を行った後、必要に応じて水酸基、アミノ基及びカルボキシル基等の保護基の除去反応を適宜組み合わせて行うことにより、一般式 (III-i) の化合物を製造することができる。

保護基の除去方法は当該保護基の種類及び目的化合物の安定性等により異なるが、例えば前記文献記載の方法又はそれに準ずる方法に従って適宜行うことができる。

20

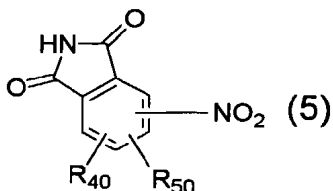
製造法 A の原料である、一般式 (III-ii)



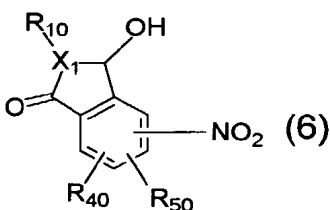
- [式中、R<sub>21</sub> は、水素原子又は水酸基、R<sub>31</sub> は、水素原子を示し、R<sub>10</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>50</sub> 及び X<sub>1</sub> は、前記の意味を有する] で表される化合物 (X が窒素原子、Y が CO、Z が炭素原子の化合物) は、以下に示す製造法により製造することができる。
- 25

## 合成法B

一般式 ( I I I - i i ) の化合物は、一般式 ( 5 )



5 [式中、R<sub>40</sub> 及びR<sub>50</sub> は、前記の意味を有する] の化合物に対し、光延反応によりアルキル化を行った後、水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元し、一般式 ( 6 )



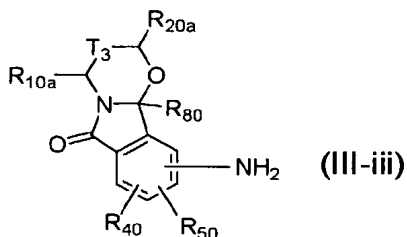
[式中、X<sub>1</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>40</sub> 及びR<sub>50</sub> は、前記の意味を有する] の化合物とし、さらにパラジウム触媒による接触還元を行うことにより合成することができる。

10 一般式 ( 5 ) の化合物の光延反応は、一般式 ( X I I ) の化合物から一般式 ( X X ) の化合物を製造する方法と同様に行うことができる。光延反応の後、水素化ホウ素ナトリウムを用いる一般的に知られた還元方法を適用することにより、一般式 ( 6 ) の化合物を合成する。

15 一般式 ( 6 ) の化合物から一般式 ( I I I - i i ) の化合物を合成する反応は、例えば水酸化パラジウム等のパラジウム触媒を用いて、接触還元を行う。反応は、通常、不活性溶媒中で行い、当該不活性溶媒としてはテトラヒドロフラン、メタノール等が挙げられる。反応温度は、通常、20℃から用いる溶媒の沸点、好ましくは20～50℃である。

20 接触還元反応条件を適宜、調節することにより、一般式 ( I I I - i i<sub>a</sub> ) ( ここにおいて、R<sub>21</sub>は水素原子を示し、X<sub>1</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>31</sub>、R<sub>40</sub> 及びR<sub>50</sub> は、前記の意味を有する) の化合物と、一般式 ( I I I - i i<sub>b</sub> ) ( ここにおいて、R<sub>21</sub>は水酸基を示し、X<sub>1</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>31</sub>、R<sub>40</sub> 及びR<sub>50</sub> は、前記の意味を有する) の化合物とを合成することができる。

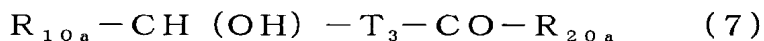
製造法Aの原料である、一般式 ( I I I - i i i )



- [式中、 $T_3$ は、単結合又は炭素数が1ないし3の、適宜、保護された置換基を有していてもよい、アルキル基若しくはアラルキル基、 $R_{10a}$ 及び $R_{20a}$ は、同一又は異なって、適宜、保護された置換基を有していてもよい、飽和又は不飽和炭化水素基、 $R_{80}$ は、水素原子又は $R_{20a}$ 若しくは $T_3$ と結合して環構造を形成していてもよく、適宜、保護された置換基を有していてもよい飽和若しくは不飽和炭化水素基を示し、 $R_{40}$ 及び $R_{50}$ は、前記の意味を有する]で表される化合物は、以下に示す製造法により製造することができる。

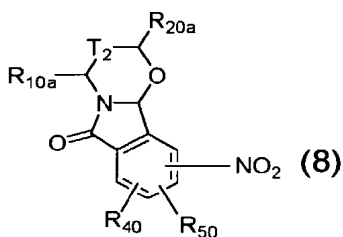
### 合成法C

- 10 一般式 (III-iii) の化合物は、一般式 (5) の化合物に対し、一般式 (7)

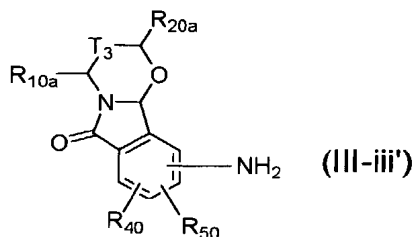


[式中、 $T_3$ 、 $R_{10a}$ 及び $R_{20a}$ は、前記の意味を有する]の化合物を用いて光延反応を行った後、水素化ホウ素ナトリウムにより還元し、酸性条件において環化

- 15 することにより、一般式 (8)



[式中、 $T_3$ 、 $R_{10a}$ 、 $R_{20a}$ 、 $R_{40}$ 及び $R_{50}$ は、前記の意味を有する]の化合物を合成した後、接触還元を行うことにより一般式 (III-iii')



- 20 [式中、 $T_3$ 、 $R_{10a}$ 、 $R_{20a}$ 、 $R_{40}$ 及び $R_{50}$ は、前記の意味を有する]の化合物

を合成し、さらに  $R_{80}-L_{iii}$  (ここにおいて、 $L_{iii}$  はハロゲン原子を示す) を用いて置換基の導入を行い、一般式 (I I I - i i i) の化合物を製造することができる。

5 一般式 (5) の化合物の光延反応は、一般式 (X I I) の化合物から一般式 (X X) の化合物を製造する方法と同様に行うことができる。光延反応の後、水素化ホウ素ナトリウムを用いる一般的に知られた還元方法により還元を行う。次いで、例えばトリフルオロ酢酸、酢酸又はギ酸等の有機酸を加えて、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中で反応を行うことにより、一般式 (8) の化合物を合成することができる。

10 反応温度は、 $20^{\circ}\text{C}$  から用いる不活性溶媒の沸点まで、好ましくは  $70\sim 130^{\circ}\text{C}$  である。

一般式 (8) の化合物の接触還元は、一般式 (6) の化合物から一般式 (I I I - i i i) の化合物を合成する反応と同様な条件を適用して行い、一般式 (I I I - i i i')

15 一般式 (I I I - i i i')

一般式 (I I I - i i i')

の化合物から一般式 (I I I - i i i) の化合物へ変換する工程は、合成上、一般によく知られたアミノ基の保護基、例えば *tert*-ブトキシカルボニル基等で保護した後、適当な塩基、例えばリチウムヘキサメチルジシラジド等の存在下、 $R_{80}-L_{iii}$  と反応させ、アミノ基の保護基を除去することにより一般式 [ (I I I - i i i) ] の化合物を製造することができる。

20

アミノ基の保護は、通常の方法に従うことができる。

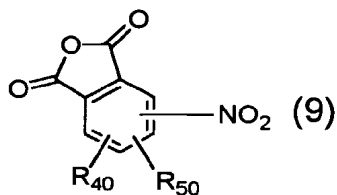
$R_{80}-L_{iii}$  との反応は、一般式 (I I I - i i i')

25 一般式 (I I I - i i i')

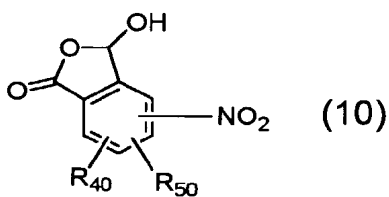
の化合物の保護体 1 モルに対し、 $R_{80}-L_{iii}$  を 1 モルから過剰モル、好ましくは 3 モル用い、リチウムヘキサメチルジシラジド等の塩基を 1 モルから過剰モル、好ましくは 3 モル用いて行う。反応温度は、 $-78\sim 20^{\circ}\text{C}$  が好ましい。なお、アミノ基の保護基の除去方法は、通常の方法に従うことができる。

一般式 (8) の化合物は、一般式 (9)

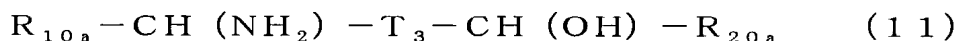




[式中、 $R_{40}$  及び  $R_{50}$  は、前記の意味を有する] の化合物を還元して、一般式 (10)



5 [式中、 $R_{40}$  及び  $R_{50}$  は、前記の意味を有する] の化合物とした後、一般式 (11)



[式中、 $T_3$ 、 $R_{10a}$  及び  $R_{20a}$  は、前記の意味を有する] の化合物と反応させることによっても合成することができる。

10 一般式 (9) の化合物の還元は、一般式 (9) の化合物 1 モルに対し、水素化ホウ素ナトリウムを 0.5 モル用い、例えばテトラヒドロフラン等の不活性溶媒中で行うのが好ましい。反応温度は、 $0^{\circ}C$  以下、好ましくは  $-78^{\circ}C$  である。

一般式 (10) の化合物と一般式 (11) の化合物との反応は、一般式 (10) の化合物 1 モルに対し、一般式 (11) の化合物を 1 モルないし過剰量、好ましくは 1 モル用いて、モレキュラーシーブ 4A を、一般式 (10) の化合物の重量

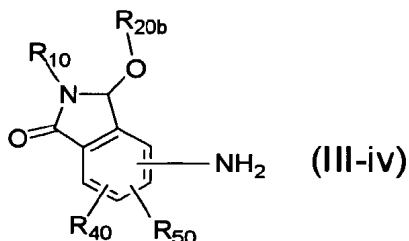
15 の 3 倍量を加えて行う。

反応は、通常、不活性溶媒中に行い、当該不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等が好ましい。

反応温度は、 $20^{\circ}C$  から用いる不活性溶媒の沸点まで、好ましくは  $100 \sim 1$

20  $20^{\circ}C$  である。

製造法 A の原料である、一般式 (III-iv)



[式中、 $R_{20b}$ は、適宜、保護されていてもよい置換基を有する、低級アルキル基又はアラルキル基を示し、 $R_{10}$ 、 $R_{40}$  及び $R_{50}$  は、前記の意味を有する] の化合物は、一般式 (6) の化合物を原料として、以下の方法により合成できる。

#### 5 合成法D

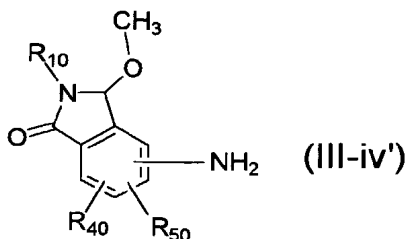
一般式 (6) の化合物を  $R_{20b}-OH$  ( $R_{20b}$ は、前記の意味を有する) と反応させた後、接触還元を行うことにより、一般式 (III-iv) の化合物を合成することができる。

10 一般式 (6) の化合物と  $R_{20b}-OH$  との反応は、一般式 (6) の化合物を  $R_{20b}-OH$  に溶解し、例えば、p-トルエンスルホン酸を触媒量、好ましくは、一般式 (6) の化合物 1 モルに対し、p-トルエンスルホン酸を 0.1 モル添加して行う。

反応温度は、 $20^{\circ}C$  から用いる  $R_{20b}-OH$  ( $R_{20b}$ は、前記の意味を有する) の沸点まで、好ましくは、 $90 \sim 100^{\circ}C$  である。

15 次いで、一般式 (6) の化合物から一般式 (III-ii) の化合物を合成する反応と同様な条件を適用して接触還元を行い、一般式 (III-iv) の化合物を合成することができる。

一般式 (III-iv) の化合物を原料として、製造法 A に従って合成される一般式 (II) で表される化合物は、一般式 (III-iv')

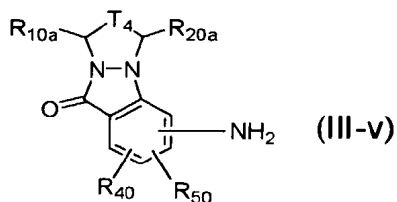


20

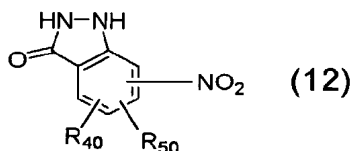
[式中、 $R_{10}$ 、 $R_{40}$  及び $R_{50}$  は、前記の意味を有する] の化合物と一般式 (IV) の化合物から合成される一般式 (II) の化合物に対して、一般式 (6) の化合

物と  $R_{20b}-OH$  との反応と同様の条件を適用することによっても製造することができる。

製造法Aの原料である、一般式 (III-v)



- 5 [式中、 $T_4$  は、適宜、保護された置換基を有していてもよい、炭素数1ないし2のアルキレン基を示し、 $R_{10a}$ 、 $R_{20a}$ 、 $R_{40}$  及び  $R_{50}$  は、前記の意味を有する] の化合物は、一般式 (1) の化合物を、ヒドラジドとした後、環化し、一般式 (12)



- 10 [式中、 $R_{40}$  及び  $R_{50}$  は、前記の意味を有する] の化合物とした後、一般式 (13)



[式中、 $L_a$  は、ハロゲン原子を示し、 $T_4$ 、 $R_{10a}$  及び  $R_{20a}$  は、前記の意味を有する] の化合物と反応を行い、次いで接触還元を行うことにより合成することができる。

- 15

#### 合成法E

一般式 (1) の化合物のヒドラジドは、一般式 (1) の化合物と一般式 (2) の化合物との反応と同様に行うことができ、従って、一般式 (1) の化合物を同様の条件を用いて活性化した後、ヒドラジンと反応させることにより合成することができる。

- 20

用いる試薬の量は、一般式 (1) の化合物に対し、ヒドラジンを1モルから過剰量、好ましくは1~3モルである。

反応は、通常、不活性溶媒中で行い、当該不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等が好ましい。

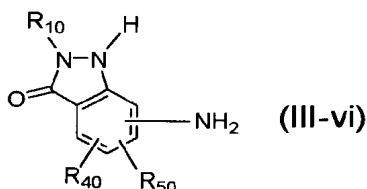
反応温度は、20℃から用いる不活性溶媒の沸点まで、好ましくは、20～50℃である。

このようにして得られたヒドラジドは、ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中で加熱することにより、一般式(12)の化合物を合成できる。

- 5 一般式(12)の化合物と一般式(13)の化合物との反応は、一般式(12)の化合物1モルに対し、一般式(13)の化合物を1モルから少過剰、好ましくは1モルを用い、例えばジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中で行う。通常、塩基を加える必要はないが、適宜、例えばトリエチルアミン等の第3級アミンの存在下で反応を行うことができる。
- 10 反応温度は、通常、室温から用いる不活性溶媒の沸点、好ましくは100～120℃である。

上記反応を行った後、一般式(6)の化合物から一般式(III-ii)の化合物を合成する反応と同様な条件を適用して接触還元を行い、一般式(III-iv)の化合物を合成することができる。

- 15 製造法Aの原料である一般式(III-vi)



[式中、R<sub>10</sub>、R<sub>40</sub>及びR<sub>50</sub>は、前記の意味を有する]の化合物の合成は、一般式(12)の化合物を原料として以下に示す方法により行うことができる。

#### 合成法F

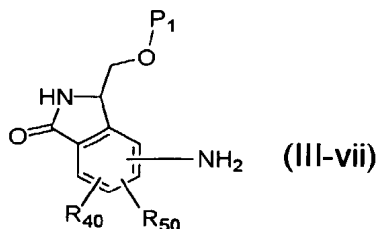
- 20 一般式(III-vi)の化合物は、一般式(12)の化合物に対し、一般式(14)
- $$R_{10}-L_a \quad (14)$$

[式中、L<sub>a</sub>は前記の意味を有する]の化合物と反応させた後、接触還元を行うことにより合成できる。

- 25 一般式(12)の化合物と一般式(14)の化合物から一般式(III-vi)の化合物を合成する反応は、一般式(12)の化合物から一般式(III-v)

の化合物を合成する反応と同様の条件を適用して行うことができる。

製造法Aの原料である一般式 (III-vii)



[式中、P<sub>1</sub>は、水酸基の保護基を示し、R<sub>40</sub>及びR<sub>50</sub>は、前記の意味を有する]

- 5 5 の化合物は、一般式 (1) の化合物を原料として以下に示す方法により行うことができる。

#### 合成法G

- 10 一般式 (1) の化合物とアミノマロン酸ジエチルエステルとからアミド化合物を合成した後、環化し、次いで塩基性条件下で脱炭酸反応を行う。得られた化合物のエステル基を還元し、新たに生じた水酸基を適当な保護基を用いて保護した後、接触還元を行うことにより、一般式 (III-vii) の化合物を合成することができる。

- 15 一般式 (1) の化合物とアミノマロン酸ジエチルエステルとの反応は、一般式 (XVI I) の化合物から一般式 (XIX) の化合物を合成する工程と同様の条件を適用して行うことができる。

環化反応は、適当な塩基、例えば、水素化ナトリウムを用いて行う。反応に用いる試薬の量は、アミド化合物 1 モルに対し、水素化ナトリウムを 1 モルから過剰モル、好ましくは 1 ~ 3 モルを用いる。

- 20 反応は、通常、不活性溶媒中で行い、当該不活性溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシド等が挙げられる。反応温度は、0℃から用いる不活性溶媒の沸点、好ましくは 20 ~ 100℃である。

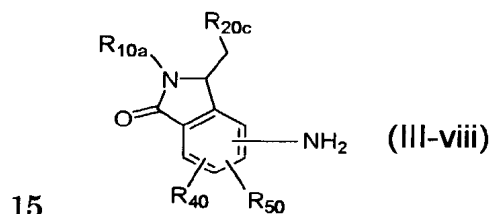
- 25 次いで行う脱炭酸反応は、適当な塩基、例えば水酸化ナトリウムを、環化体 1 モルに対し、1 モルから過剰モル、好ましくは 3 ~ 5 モル用いて行う。反応は、通常、不活性溶媒中で行い、当該不活性溶媒としてはエタノール等のアルコール類が好ましい。反応温度は、20℃から用いる不活性溶媒の沸点、好ましくは 50 ~ 100℃が好ましい。

5 エステルの還元は、合成に一般的に用いられるエステルの還元方法、例えば、水素化ホウ素ナトリウムを用いて行うことができる。用いる試薬の量は、エステル体1モルに対し、水素化ホウ素ナトリウムを1モルから過剰モル、好ましくは3～10モルである。反応は、通常、不活性溶媒中で行い、当該不活性溶媒としてはメタノール、エタノール等が好ましい。反応温度は、0℃から20℃、好ましくは0℃である。

10 新たに生じた水酸基の保護基としては、製造法Aに挙げたものを用いることができるが、好ましくはtert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基等である。反応条件は、一般によく知られた条件を適用することができる。

上記反応を行った後、一般式(6)の化合物から一般式(III-ii)の化合物を合成する反応と同様な条件を適用して接触還元を行い、一般式(III-vii)の化合物を合成することができる。

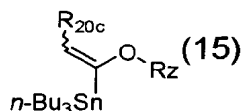
製造法Aの原料である、一般式(III-viii)



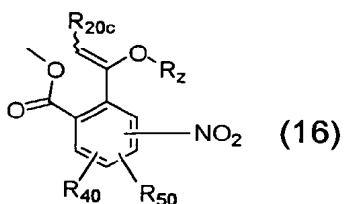
20 [式中、R<sub>10a</sub>は、適宜、保護された置換基を有していてもよい、飽和又は不飽和炭化水素基、R<sub>20c</sub>は、水素原子又は適宜、保護された置換基を有していてもよい、飽和若しくは不飽和炭化水素基を示し、R<sub>40</sub>及びR<sub>50</sub>は、前記の意味を有する]の化合物は、一般式(1)の化合物を原料として、下記に示す方法により合成することができる。

#### 合成法H

一般式(1)の化合物をエステル化し、該エステル化合物と一般式(15)



25 [式中、R<sub>z</sub>は、メチル基又はエチル基を示し、R<sub>20c</sub>は、前記の意味を有する]の化合物とのカップリング反応を行い、一般式(16)



[式中、R<sub>z</sub>、R<sub>20c</sub>、R<sub>40</sub> 及びR<sub>50</sub> は、前記の意味を有する] の化合物を得る。  
 次いで、一般式 (16) の化合物をR<sub>10a</sub>-NH<sub>2</sub> (R<sub>10a</sub>は、前記の意味を有する) を用いてアミド化し、酸性条件下で環化を行った後、アルコキシ基及びニトロ基を順次還元して、一般式 (I I I - v i i i) の化合物を合成することができる。

一般式 (1) の化合物をメタノール中、少量の濃硫酸を加えて加熱し、メチルエステルとする反応は、合成上、一般的によく知られた条件を用いて行う。

上記メチルエステル体と一般式 (15) の化合物との反応は、メチルエステル体1モルに対し、一般式 (15) の化合物を1から過剰モル、好ましくは1~3モル用い、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム等のパラジウム錯体を触媒量、好ましくは3~5モル%用いて行う。

反応は、通常、不活性溶媒中において行い、当該不活性溶媒としてはテトラヒドロフラン等が挙げられる。反応温度は、50~用いる溶媒の沸点、好ましくは70~100℃である。

一般式 (16) の化合物とR<sub>10a</sub>-NH<sub>2</sub>のアミド化は、一般式 (X V I I) の化合物から一般式 (X I X) の化合物を合成する工程と同様の条件を適用して行うことができる。

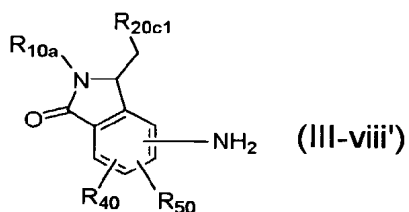
上記反応により得られるアミド体の環化反応は、酸成条件下、例えば濃塩酸とエタノール等の不活性溶媒との混合溶媒中において行う反応温度は、20℃から用いる不活性溶媒の沸点、好ましくは20~50℃である。

アルコキシ基の還元は、例えばトリエチルシランを用いて、適当な酸を加えて行うことができる。用いる試薬の量は、環化体1モルに対し、トリエチルシランを1モルから過剰モル、好ましくは3~5モル、添加する酸としては、例えば三フッ化ボランのエーテル錯体を1モルから過剰モル、好ましくは3~5モルを用いる。反応は、通常、不活性溶媒中に行い、当該不活性溶媒としては、例えばク

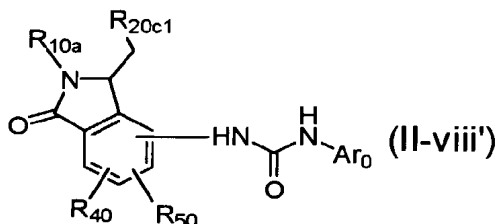
ロロホルム、塩化メチレン等が挙げられる。反応温度は、0～50℃、好ましくは20℃である。

ニトロ基の還元反応は、一般式(6)の化合物から一般式(III-ii)の化合物を合成する反応と同様な条件を適用して接触還元を行い、一般式(III-viii)の化合物を合成することができる。

一般式(III-viii')

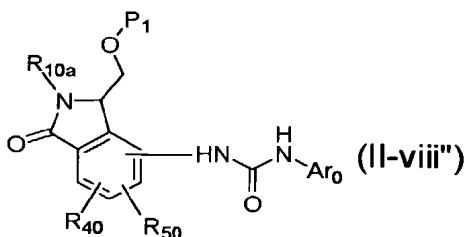


[式中、R<sub>20c1</sub>は、水素原子を示し、R<sub>10a</sub>、R<sub>40</sub>及びR<sub>50</sub>は、前記の意味を有する]の化合物を原料として、製造法Aに従って合成される、一般式(III-viii')



[式中、Ar<sub>0</sub>、R<sub>10a</sub>、R<sub>20c1</sub>、R<sub>40</sub>及びR<sub>50</sub>は、前記の意味を有する]で表される化合物は、以下の方法によっても合成することができる。

一般式(III-vii)の化合物を一般式(14)と反応させた後、一般式(IV)の化合物を用いて製造法Aに従い、一般式(III-viii')



[式中、Ar<sub>0</sub>、R<sub>10a</sub>、P<sub>1</sub>、R<sub>40</sub>及びR<sub>50</sub>は、前記の意味を有する]で表される化合物を得る。次いで、水酸基の保護基を除去し、メタンスルホン酸エステル化後、塩基性条件下で処理を行い、接触還元することにより、一般式(III-viii')

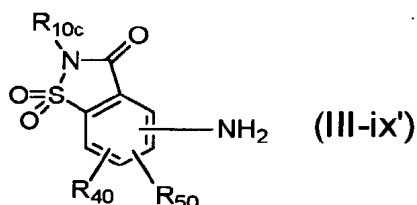


一般式 ( I I - v i i i ' ' ) の化合物の水酸基の保護基を除去は、合成上、一般によく知られた方法を適用することができる。例えば、保護基が t e r t - ブチルジメチルシリル基等である場合、濃塩酸を用いてメタノール中で反応を行うことができる。

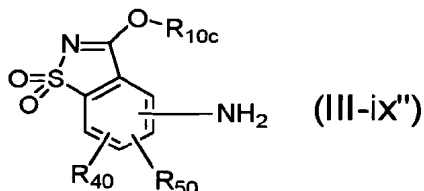
- 5     メタンスルホン酸エステル化は、上記反応において得られたアルコール体 1 モルに対し、トリエチルアミンを 1 モルから過剰モル、好ましくは、1 ~ 3 モル、塩化メタンスルホニルを 1 モルから過剰モル、好ましくは、1 ~ 3 モル用いて行う。続く塩基処理に用いる塩基としては、例えば 1, 8 - ジアザビシクロ [ 5, 4, 0 ] ウンデカー 7 - エン ( DBU ) 等を 1 モルから過剰モル、好ましくは、
- 10    1 ~ 3 モル用いて行う。反応は、通常、不活性溶媒中にて行い、当該不活性溶媒としてはジメチルホルムアミド等が好ましい。反応温度は、0 ~ 50 °C、好ましくは 0 ~ 20 °C である。

- 上記反応により得られた化合物に対し、一般式 ( 6 ) の化合物から一般式 ( I I I - i i ) の化合物を合成する反応と同様な条件を適用して接触還元を行い、
- 15    一般式 ( I I - v i i i ' ) の化合物を合成することができる。

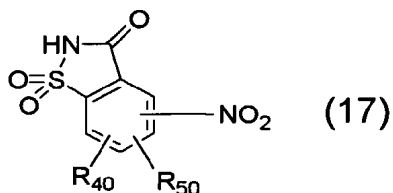
製造法 A の原料である、一般式 ( I I I - i x ' )



- [式中、R<sub>10c</sub>は、適宜、保護された置換基を有していてもよい、飽和又は不飽和炭化水素基を示し、R<sub>40</sub>及びR<sub>50</sub>は、前記の意味を有する] の化合物及び一般
- 20    式 ( I I I - i x ' ' )



[式中、R<sub>10c</sub>、R<sub>40</sub>及びR<sub>50</sub>は、前記の意味を有する] の化合物は、一般式 ( 17 )



[式中、R<sub>40</sub> 及びR<sub>50</sub> は、前記の意味を有する] で表される既知化合物又は当該既知化合物から自体公知の方法で製造される化合物を原料として下記の方法により合成することができる。

### 5 合成法 I

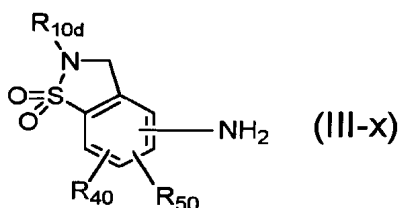
一般式 (17) の化合物と R<sub>10c</sub>-OH [式中、R<sub>10c</sub> は前記の意味を有する] とを用いて光延反応を行った後、接触還元を行うことにより、一般式 (III-i x') の化合物と一般式 (III-i x'') の化合物とを合成することができる。

- 10 一般式 (17) の化合物の光延反応は、一般式 (XII) の化合物から一般式 (XX) の化合物を製造する方法と同様に行うことができる。

上記反応により得られた化合物の接触還元は、一般式 (6) の化合物から一般式 (III-i i) の化合物を合成する反応と同様な条件を適用して行い、適当な条件で精製分離することにより、一般式 (III-i x') の化合物と一般式

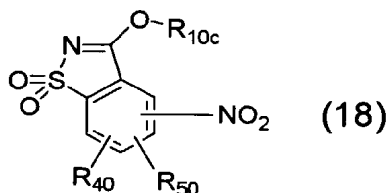
- 15 (III-i x'') の化合物とを合成することができる。

製造法 A の原料である、一般式 (III-x)



[式中、R<sub>10d</sub> は、適宜、保護された置換基を有していてもよい、飽和又は不飽和炭化水素基を示し、R<sub>40</sub> 及びR<sub>50</sub> は、前記の意味を有する] の化合物は、合成

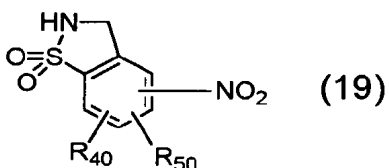
- 20 法 I における中間体である、一般式 (18)



[式中、 $R_{10c}$ 、 $R_{40}$  及び  $R_{50}$  は、前記の意味を有する] の化合物を原料として、下記の方法により合成することができる。

#### 合成法 J

- 5 一般式 (18) の化合物を還元し、一般式 (19)



[式中、 $R_{40}$  及び  $R_{50}$  は、前記の意味を有する] の化合物とし、 $R_{10d}-OH$  [式中、 $R_{10c}$  は、前記の意味を有する] と光延反応を行った後、接触還元を行うことにより、一般式 (III-x) の化合物を合成することができる。

- 10 一般式 (18) の化合物の還元は、水素化ホウ素ナトリウムを、一般式 (18) の化合物 1 モルに対し、1 モルから過剰モル、好ましくは 3 ~ 5 モル用いて行う。反応は、通常、不活性溶媒中で行い、当該不活性溶媒としてはテトラヒドロフラン等が好ましい。反応温度は、 $0^{\circ}C$  から  $50^{\circ}C$ 、好ましくは  $20^{\circ}C$  である。

- 15 一般式 (19) の化合物の光延反応は、一般式 (XII) の化合物から一般式 (XX) の化合物を製造する方法と同様に行うことができる。

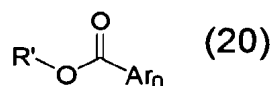
次いで、一般式 (6) の化合物から一般式 (III-ii) の化合物を合成する反応と同様な条件を適用して接触還元を行い、一般式 (III-x) の化合物を合成することができる。

- 20 なお、一般式 (1) の化合物、一般式 (5) の化合物及び一般式 (15) の化合物は公知化合物であるか、公知化合物を利用して自体公知の化学的手法により、製造することができる。

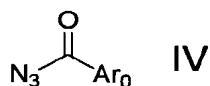
次に、製造法 A のもう一方の原料化合物である一般式 (IV) の化合物の製造法について説明する。一般式 (IV) の化合物は、以下の合成法 K ないし合成法 M により、製造することができる。

## 合成法K

一般式 (I V) の化合物は、一般式 (20)



- 5 [式中、R' は、低級アルキル基を示し、Ar<sub>0</sub> は、前記の意味を有する] で表されるエステルをヒドラジンで処理した後、亜硝酸を作用させることにより、一般式 (I V)



[式中、Ar<sub>0</sub> は、前記の意味を有する] の化合物を製造することができる。

- 10 一般式 (20) の化合物をヒドラジンで処理した後、亜硝酸を作用させて一般式 (I V) の化合物へ変換する反応において、用いる各試薬の量は、一般式 (20) のエステル1モルに対し、ヒドラジンは1モル~10モル、好ましくは3モル~5モルであり、次段階の亜硝酸を作用させる反応で一般式 (20) のエステル1モルに対し、亜硝酸ナトリウムが1モル~5モル、好ましくは3モル~5モルであり、1N塩酸は亜硝酸ナトリウム1モルに対し、1L~5L、好ましくは
- 15 1L~3Lである。

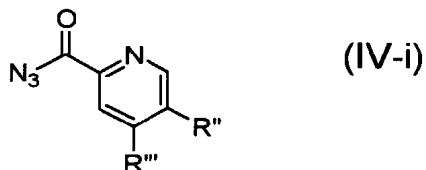
- 反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、ヒドラジンとの反応に対しては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類等が挙げられ、また亜硝酸を作用させる反応では、例えば水；例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；例えば塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化
- 20 炭化水素類、又はそれらの混合物が挙げられる。

- 反応温度は、通常、ヒドラジンとの反応に対しては0℃ないし反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは20℃~50℃であり、反応時間は、通常、1時間~48時間、好ましくは5時間~24時間であり、また亜硝酸を作用させる反応では、0℃~50℃、好ましくは0℃~20℃であり、反応時間は、通常、30分
- 25 間~5時間、好ましくは30分間~2時間である。

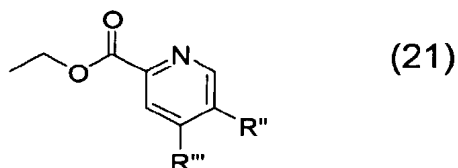
なお、一般式 (20) の化合物は、公知化合物であるか、エステルの合成法の定法に従って、製造することができる。

合成法L

一般式 (IV-i)



- 5 [式中、R' ' 及びR' ' ' は、それぞれが結合する炭素原子と共に、窒素原子を包含してもよく、適宜、保護された置換基を有していてもよい、飽和若しくは不飽和の5員又は6員環基を示す]の化合物は、公知化合物である、1, 2, 4-トリアジン-5-カルボン酸エチルエステルを原料として、一般式(21)



- 10 [式中、R' ' 及びR' ' ' は、前記の意味を有する]の化合物を合成した後、合成法Kに従い製造することができる。

1, 2, 4-トリアジン-5-カルボン酸エチルエステルを一般式(22)



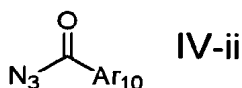
[式中、R' ' 及びR' ' ' は、前記の意味を有する]の化合物と反応を行い、一般式(21)の化合物を得る。

- 15 反応に用いる試薬の量は、1, 2, 4-トリアジン-5-カルボン酸エチルエステル1モルに対し、一般式(22)の化合物を1モルから過剰モル、好ましくは1から5モルである。反応は、通常、不活性溶媒中で行い、当該不活性溶媒としてはクロロホルム等が挙げられる。反応温度は、20℃から用いる不活性溶媒の沸点、好ましくは20~70℃である。

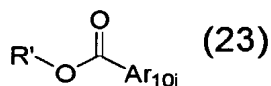
- 20 一般式(21)の化合物から一般式(IV-i)の化合物を合成する反応は、合成法Kの一般式(20)の化合物から一般式(IV)の化合物を製造する工程と同様に行い、一般式(IV-i)の化合物を製造することができる。

合成法M

一般式 (IV-ii)

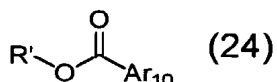


[式中、 $\text{Ar}_{10}$ は、置換基： $-\text{Sn}(\text{n-Bu})_3$ を含む前記の $\text{Ar}_0$ を示す]の化合物は、一般式(23)



- 5 [式中、 $\text{Ar}_{10i}$ は、置換基： $-\text{X}_{10}$  (ここにおいて、 $\text{X}_{10}$ はハロゲン原子を意味する)を含む前記の $\text{Ar}_0$ を示し、 $\text{R}'$ は、前記の意味を有する]の化合物を原料として合成することができる。

一般式(23)の化合物を、パラジウム錯体、例えばテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを触媒として、ヘキサ- $n$ -ブチルジチンと反応させることにより、一般式(24)

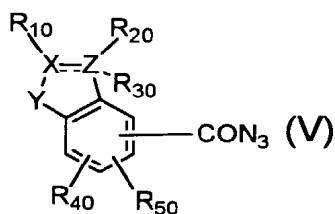


[式中、 $\text{Ar}_{10}$ 及び $\text{R}'$ は、前記の意味を有する]の化合物を合成した後、合成法Kに従い製造することができる。

- 15 一般式(23)の化合物とヘキサ- $n$ -ブチルジチンとの反応において、一般式(23)の化合物1モルに対し、ヘキサ- $n$ -ブチルジチンを1モルから過剰モル、好ましくは1.5~3モル用い、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム等のパラジウム錯体を0.05~0.2モル、好ましくは0.1モルを用いる。反応は、通常、不活性溶媒中で行い、当該不活性溶媒としてはジオキサン等が挙げられる。反応温度は、50℃から用いる不活性溶媒の沸点、好ましくは
- 20 70~130℃である。

一般式(24)の化合物から一般式(IV-ii)の化合物を合成する反応は、合成法Kの一般式(20)の化合物から一般式(IV)の化合物を製造する工程と同様に行い、一般式(IV-ii)の化合物を製造することができる。

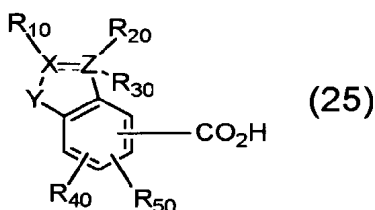
次に、製造法Bの原料化合物である一般式(V)



[式中、X、Y、Z、R<sub>10</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>50</sub> 及び式  $\equiv$  は、前記の意味を有する] の化合物の製造法について説明する。一般式 (V) の化合物は、以下の合成法Nの方法で製造することができる。

## 5 合成法N

一般式 (V) の化合物は、一般式 (25)



[式中、X、Y、Z、R<sub>10</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>50</sub> 及び式  $\equiv$  は、前記の意味を有する] の化合物をクロリドとした後、アジ化ナトリウムを作用させることにより生成することができる。

一般式 (25) のカルボン酸クロリドへ変換する工程は、一般式 (25) の化合物を、一般式 (X V I I I) から酸ハロゲン化物を製造する工程と同様な方法で行うことができ、従って反応条件等も同様な条件が適用できる。こうして得られた酸クロリド1モルに対し、アジ化ナトリウム1モル～5モル、好ましくは1モル～3モルを水又は必要であれば水とテトラヒドロフランの混合溶媒中で反応を行い、一般式 (V) の化合物を得ることができる。

反応温度は、通常、0℃ないし50℃まで、好ましくは0℃～20℃であり、反応時間は、通常、30分間～12時間、好ましくは1時間～5時間である。

また、製造法Bの他の原料化合物の一般式 (V I) の化合物は、公知化合物であるか、アミノ化合物の合成法の定法に従って製造することができる。

次に、本発明の有用性を具体的を示すため、本発明品のC d k 4及びC d k 6活性並びに細胞増殖阻害に対する50%阻害濃度 (I C<sub>50</sub>値) を求めた。

### C d k 4阻害作用

(1) サイクリンD1-Cdk4及びサイクリンD2-Cdk4の調製

まず、Cdk4及びその活性化因子サイクリンD1もしくはサイクリンD2それぞれのcDNAをバキュロウイルス発現ベクターに組み込み、組み換えバキュロウイルスを作製した。それを昆虫細胞Sf9に共感染させてサイクリンD1-Cdk4又はサイクリンD2-Cdk4活性複合体として高発現させた。その細胞を回収して可溶化した後、HPLCカラムクロマトグラフィーで精製した[ジ・エンボ・ジャーナル (EMBO J.)、第15巻、7060-7069頁、(1996年)]。

(2) サイクリンD1-Cdk4及びサイクリンD2-Cdk4の活性測定

サイクリンD1-Cdk4及びサイクリンD2-Cdk4の活性測定において、基質はRBタンパク質のアミノ酸775番から787番に相当する合成ペプチド (Arg-Pro-Pro-Thr-Leu-Ser-Pro-Ile-Pro-His-Ile-Pro-Arg) を用いた [ジ・エンボ・ジャーナル (EMBO J.)、第15巻、7060-7069頁、(1996年)]。

反応は北川等の方法 [オンコジーン (Oncogene)、第7巻、1067-1074頁、(1992年)] を一部改変して行った。反応液量は21.1  $\mu$ l で、反応バッファー (Rバッファー) の組成は20 mM トリス-塩酸バッファー (pH7.4) / 10 mM 塩化マグネシウム / 4.5 mM 2-メルカプトエタノール / 1 mM エチレンジグリコールビス ( $\beta$ -アミノエチルエーテル) -N, N, N', N'-テトラアセチック アシッド (EGTA) で、そこに精製したサイクリンD1-Cdk4もしくはサイクリンD2-Cdk4と100  $\mu$ Mの基質ペプチドと50  $\mu$ Mの非標識アデノシン三リン酸 (ATP) および1  $\mu$ Ciの [ $\gamma$ -33P] 標識ATP (2000-4000 Ci/mmol) を添加して、反応温度30°Cで45分間反応させた。その後、10  $\mu$ lの350 mM リン酸バッファーを反応系に添加して反応を停止させた。基質ペプチドをP81ペーパーに吸着させた後、その放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。 [ $\gamma$ -33P] 標識ATPは第一化学薬品社から購入した。

被検化合物の反応系への添加は、ジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解さ



せた溶液を1.1  $\mu$ l加えることによって行った。反応系へDMSOのみを1.1  $\mu$ l加えたものを対照群とした。

- 本発明化合物の代表化合物として実施例131、165、329、579を選択し、この化合物のサイクリンD1-Cdk4又はサイクリンD2-Cdk4活性に対するIC50値を求めた。その結果を下記の表に示す。

【表1】

化合物名	IC50 ( $\mu$ M)	
	サイクリンD1-Cdk4	サイクリンD2-Cdk4
実施例131	0.061	0.019
実施例329	—	0.033
実施例165	—	0.016
実施例579	—	0.011
( $\pm$ ) flavopiridol	0.36	0.056

- 本発明の化合物のサイクリンD1-Cdk4又はサイクリンD2-Cdk4阻害活性は、Cdk4阻害活性を有する公知の化合物( $\pm$ ) flavopiridolのそれと比較して著しく高いことは明らかである。

#### Cdk6阻害作用

(1) サイクリンD1-Cdk6及びサイクリンD3-Cdk6の調製

- サイクリンD1-Cdk4と同様に、Cdk6及びその活性化因子サイクリンD1もしくはサイクリンD3それぞれのcDNAをバキュロウイルス発現ベクターに組み込み、組み換えバキュロウイルスを作製した。それを昆虫細胞Sf9に共感染させてサイクリンD1-Cdk6又はサイクリンD3-Cdk6活性複合体として高発現させた。その細胞を回収して可溶化した後、HPLCカラムクロマトグラフィーで精製した。

(2) サイクリンD1-Cdk6及びサイクリンD3-Cdk6の活性測定

- サイクリンD1-Cdk6の活性測定において、基質は合成ペプチド(Lys-Ala-Pro-Leu-Ser-Pro-Lys-Lys-Ala-Lys)を用い、サイクリンD3-Cdk6の活性測定において、基質は合成ペプチド(Arg-Pro-Pro-Thr-Leu-Ser-Pro-Ile-Pro-H

i s - I l e - P r o - A r g ) を用いた [ジ・エンボ・ジャーナル ( E M B O J . ) 、第 1 5 巻、7 0 6 0 - 7 0 6 9 頁、( 1 9 9 6 年 ) ] 。

- 反応は北川等の方法 [オンコジーン ( O n c o g e n e ) 、第 7 巻、1 0 6 7 - 1 0 7 4 頁、( 1 9 9 2 年 ) ] を一部改変して行った。反応液量は 2 1 . 1  $\mu$ l
- 5 で、Rバッファーに精製したサイクリンD1-Cdk6と400  $\mu$ Mの基質ペプチド、もしくはサイクリンD3-Cdk6と100  $\mu$ Mの基質ペプチド、と50  $\mu$ Mの非標識ATPおよび1  $\mu$ Ciの[  $\gamma$  - 3 3 P ] 標識ATP ( 2 0 0 0 - 4 0 0 0 C i / m m o l e ) を添加して、反応温度30°Cで20分間
- 10 ヲファーを反応系に添加して反応を停止させた。基質ペプチドをP81ペーパーに吸着させた後、その放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。

本発明化合物の反応系への添加は、DMSOに溶解させた溶液を1.1  $\mu$ l 加えることによつて行った。反応系へDMSOを1.1  $\mu$ l 加えたものを対照群とした。

- 15 本発明化合物の代表化合物として実施例131、165、329、579を選択し、この化合物のサイクリンD1-Cdk6又はサイクリンD3-Cdk6活性に対するIC50値を求めた。その結果を下記の表に示す。

【表2】

化合物名	IC50 ( $\mu$ M)	
	サイクリンD1-Cdk6	サイクリンD3-Cdk6
実施例131	0.013	—
実施例329	0.065	—
実施例165	—	0.013
実施例579	—	0.022

- 20 この結果から本発明化合物が強いサイクリンD1-Cdk6又はサイクリンD3-Cdk6阻害活性を有することは明らかである。

#### 細胞増殖抑制作用

##### (1) 細胞培養の方法

臨床分離癌細胞株HCT116は10%牛胎児血清添加ダルベッコ変法イーグ

ル培地を用いて、臨床分離癌細胞株MKN-1は10%牛胎児血清添加RPMI 1640培地を用いて37℃で5% CO<sub>2</sub>存在下、飽和水蒸気的环境下にて培養した。

(2) 細胞増殖抑制作用の測定

- 5 細胞増殖抑制作用は、スケハン (Skehan) 等の方法 [ジャーナル・オブ・ナショナル・キャンサー・インスティテュート (J. Natl. Cancer Inst.), 第82巻、1107-1112頁、(1990年)] を改変して測定した。HCT116あるいはMKN-1を生細胞数として $1 \times 10^3$ 個含むそれぞれの細胞の培養用培地 100  $\mu$  l ずつを96ウェル細胞培養用ディッシュ
- 10 シュに分注し、一晚培養した。翌日、まず化合物131および(±) flavopiridolのDMSO溶液から、DMSOによる希釈系列を調製した。次いでその希釈系列をあるいは薬剤非添加対照用としてDMSOのみをそれぞれの細胞の培養用培地に添加した。最後に、96ウェルディッシュで培養した細胞に、
- 15 各薬剤の希釈系列あるいはDMSOのみを添加した培養用培地を100  $\mu$  l ずつ添加し、さらに3日間培養した。

- 各ウェルに50%トリクロロ酢酸を50  $\mu$  l ずつ加えて細胞を固定した。0.4%スルホローダミンBで細胞を染色した後、10 mMトリスバッファーを用いてスルホローダミンBを抽出した。450 nmを対照波長として560 nmにおける光学濃度を測定して対照群と比較した。実施例131の化合物と(±) flavopiridolの細胞増殖50%阻害濃度(IC50)を求めた結果を以下の表に示した。
- 20

【表3】

	IC50 ( $\mu$ M)	IC50 ( $\mu$ M)
化合物名	HCT116細胞	MKN-1細胞
実施例131の化合物	0.013	0.10
(±) flavopiridol	0.15	0.87

- 本発明化合物は、Cdk阻害作用を有する既知の化合物(±) flavopiridolと比較して明らかに強い細胞増殖阻害作用を示していることから、抗腫瘍剤として有用である。
- 25

従って、本発明化合物の治療効果が期待される好適な腫瘍としては、例えばヒトの大腸癌等が挙げられる。

本発明化合物は、抗腫瘍剤として使用される場合には、その薬学的に許容しうる塩としても使用することができる。薬学的に許容しうる塩の典型例としては、  
5 例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩等を挙げることができる。

本発明の化合物の薬学的に許容しうる塩の製造法は、有機合成化学分野で通常用いられる方法を適宜組み合わせるで行うことができる。具体的には、本発明化合物の遊離型の溶液をアルカリ溶液で中和滴定すること等が挙げられる。

本発明化合物を抗腫瘍剤として使用する際の投与形態としては各種の形態を選択でき、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤等の経口剤、例えば溶液、懸濁液等の殺菌した液状の非経口剤等が挙げられる。  
10

固体の製剤は、そのまま錠剤、カプセル剤、顆粒剤又は粉末の形態として製造することもできるが、適当な添加物を使用して製造することもできる。該添加物としては、例えば乳糖、ブドウ糖等の糖類、例えばトウモロコシ、小麦、米等の澱粉類、例えばステアリン酸等の脂肪酸、例えばメタケイ酸ナトリウム、アルミン酸マグネシウム、無水リン酸カルシウム等の無機塩、例えばポリビニルピロリドン、ポリアルキレングリコール等の合成高分子、例えばステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム等の脂肪酸塩、例えばステアリルアルコール、ベンジルアルコール等のアルコール類、例えばメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の合成セルロース誘導体、その他、水、ゼラチン、タルク、植物油、アラビアゴム等通常用いられる添加物等が挙げられる。  
15  
20

これらの錠剤、カプセル剤、顆粒剤、粉末等の固形製剤は、一般的には0.1～100重量%、好ましくは5～100重量%の有効成分を含むことができる。  
25 液状製剤は、水、アルコール類又は例えば大豆油、ピーナツ油、ゴマ油等の植物由来の油等液状製剤において通常用いられる適当な添加物を使用し、懸濁液、シロップ剤、注射剤等の形態として製造することができる。

特に、非経口的に筋肉内注射、静脈内注射、皮下注射で投与する場合の適当な溶剤としては、例えば注射用蒸留水、塩酸リドカイン水溶液（筋肉内注射用）、

生理食塩水、ブドウ糖水溶液、エタノール、静脈内注射用液体（例えばクエン酸、クエン酸ナトリウム等の水溶液）、電解質溶液（例えば点滴静注、静脈内注射用）等又はこれらの混合溶液が挙げられる。

- 又、これらの注射剤は予め溶解したものの他、粉末のまま又は適当な添加物を加えたものを用時溶解する形態もとることができる。これらの注射液は、通常0.1～10重量%、好ましくは1～5重量%の有効成分を含むことができる。

又、経口投与の懸濁剤又はシロップ剤等の液剤は、0.5～10重量%の有効成分を含むことができる。

- 本発明の化合物の実際に好ましい投与量は、使用される化合物の種類、配合された組成物の種類、適用頻度及び治療すべき特定部位及び患者の病状によって適宜増減することができる。例えば、一日当りの成人一人当りの投与量は、経口投与の場合、10ないし500mgであり、非経口投与、好ましくは静脈内注射の場合、1日当たり10ないし100mgである。なお、投与回数は、投与方法及び症状により異なるが、単回又は2ないし5回に分けて投与することができる。

- 15 (以下余白)

## 発明を実施するための最良の形態

以下に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、もとより本発明はこれらの実施例のみに限定されるものではない。

実施例および参考例の薄層クロマトグラフィーは、プレートとしてSilica gel<sub>60</sub>F<sub>254</sub> (Merck) を、検出法としてUV検出器を用いた。カラム用シリカゲルとしては、Wakogel<sup>TM</sup> C-300又はC-200 (和光純薬) を用いた。高速液体クロマトグラフィーとしては、HP1100シリーズ (ヒューレット パッカード (HP)) を用いた。MSスペクトルは、JMS-SX102A (日本電子 (JEOL)) 又はQUATTRO II (マイクロマス) を用いて測定した。NMRスペクトルは、重クロロホルム溶液で測定する場合には、内部基準としてテトラメチルシラン (TMS) を用い、重メタノール溶液で測定する場合にはメタノールを、重ジメチルスルホキシド溶液で測定する場合にはジメチルスルホキシドを用い、Gemini-200 (200MHz; Varian)、Gemini-300 (300MHz; Varian)、またはVXR-300 (300MHz; Varian) 型スペクトロメータを用いて測定し、全 $\delta$ 値をppmで示した。

NMR測定における略号の意味を以下に示す。

s : シングレット

d : ダブルレット

dd : ダブル ダブルレット

t : トリプレット

dt : ダブル トリプレット

q : クアルテット

m : マルチプレット

br : ブロード

J : カップリング定数

Hz : ヘルツ

CDC1<sub>3</sub> : 重クロロホルム

$D_2O$  : 重水

$DMSO-d_6$  : 重ジメチルスルホキシド

$CD_3OD$  : 重メタノール

反応式等における略号の意味を以下に示す。

Ac : アセチル基

Et : エチル基

n-Bu : n-ブチル基

Bn : ベンジル基

n-Pr : n-プロピル基

i-Pr : イソプロピル基

Me : メチル基

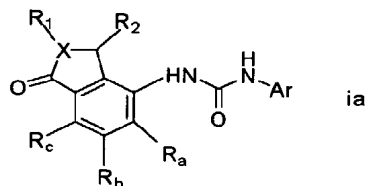
Ph : フェニル基

Py : ピリジル基

TEA : トリエチルアミン

次に、本発明に係る実施例化合物を以下の表に具体的に例示する。

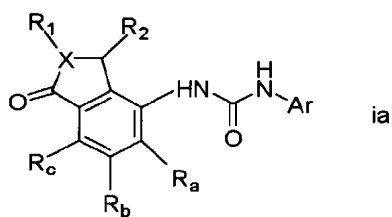
【表 4】



実施例	R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及びXが一緒になって形成する環構造	Ar	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>
1			H	H	H
2			H	H	H
3			H	H	H
4			H	H	H
5			H	H	H
6			H	H	H
7			H	H	H
8			H	H	H
9			H	H	H

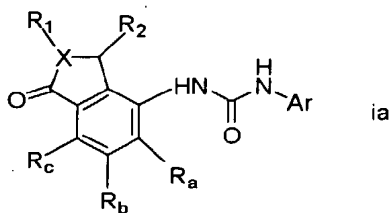


【表 5】



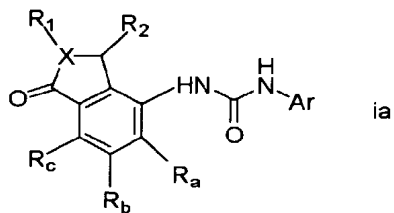
実施例	R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及びXが一緒になって形成する環構造	Ar	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>
10			H	H	H
11			H	H	H
12			H	H	H
13			H	H	H
14			H	H	H
15			H	H	H
16			H	H	H
17			H	H	H
18			H	H	H
19			H	H	H
20			H	H	H

【表 6】



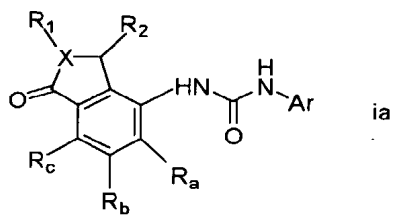
実施例	R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及びXが一緒になって形成する環構造	Ar	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>
21			H	H	H
22			H	H	H
23			H	H	H
24			H	H	H
25			H	H	H
26			H	H	H
27			H	H	H
28			H	H	H
29			H	H	H
30			H	H	H
31			H	H	H

【表 7】



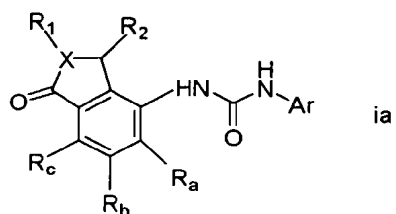
実施例	R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及びXが一結になって形成する環構造	Ar	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>
32			H	H	H
33			H	H	H
34			H	H	H
35			H	H	H
36			H	H	H
37			H	H	H
38			H	H	H
39			H	H	H
40			H	H	H
41			H	H	H
42			H	H	H

【表 8】



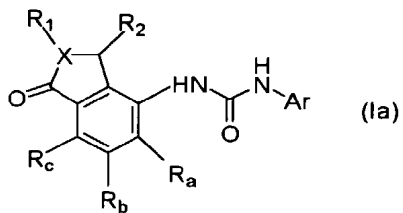
実施例	R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及びXが一緒になって形成する環構造	Ar	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>
43			H	H	H
44			H	H	H
45			H	H	H
46			H	H	H
47			H	H	H
48			H	H	H
49			H	H	H
50			H	H	H
51			H	H	H
52			H	H	H
53			H	H	H

【表 9】



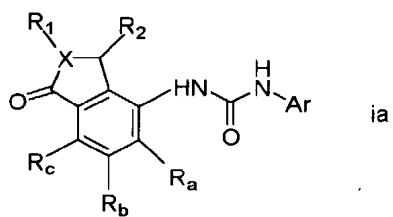
実施例	R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及びXが一緒になって形成する環構造等	Ar	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>
54			H	Br	H
55	R <sub>1</sub> =H ; R <sub>2</sub> =O		H	H	H
56	R <sub>1</sub> =Me ; R <sub>2</sub> =O		H	H	H
57	R <sub>1</sub> =Et ; R <sub>2</sub> =O		H	H	H
58	R <sub>1</sub> =n-Pr ; R <sub>2</sub> =O		H	H	H
59	R <sub>1</sub> =i-Pr ; R <sub>2</sub> =O		H	H	H
60	R <sub>1</sub> =n-Bu ; R <sub>2</sub> =O		H	H	H
61	R <sub>1</sub> =(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OH ; R <sub>2</sub> =O		H	H	H
62	R <sub>1</sub> =CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub> ; R <sub>2</sub> =O		H	H	H
63	R <sub>1</sub> =CH <sub>2</sub> COOEt ; R <sub>2</sub> =O		H	H	H
64	R <sub>1</sub> =Bn ; R <sub>2</sub> =O		H	H	H

【表 10】



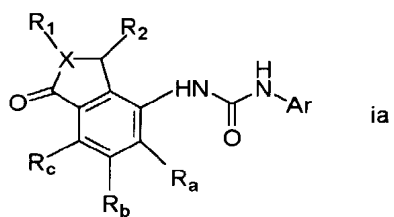
実施例	R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及びXが一結になって形成する環構造等	Ar	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>
65	R <sub>1</sub> =(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph ; R <sub>2</sub> =O		H	H	H
66	R <sub>1</sub> =CH <sub>2</sub> Ph(2-NH <sub>2</sub> ) ; R <sub>2</sub> =O		H	H	H
67	R <sub>1</sub> =CH <sub>2</sub> Ph(3-NH <sub>2</sub> ) ; R <sub>2</sub> =O		H	H	H
68	R <sub>1</sub> =CH <sub>2</sub> (2-Py) ; R <sub>2</sub> =O		H	H	H
69	R <sub>1</sub> =CH <sub>2</sub> (3-Py) ; R <sub>2</sub> =O		H	H	H
70	R <sub>1</sub> =CH <sub>2</sub> (4-Py) ; R <sub>2</sub> =O		H	H	H
71	R <sub>1</sub> =CH <sub>2</sub> Ph(4-MeOCO) ; R <sub>2</sub> =O		H	H	H
72	R <sub>1</sub> =2-シクロヘキセン-1-イル ; R <sub>2</sub> =O		H	H	H
73	R <sub>1</sub> =シクロヘキシルメチル ; R <sub>2</sub> =O		H	H	H
74	R <sub>1</sub> =N-メチルピペリジン-4-イル ; R <sub>2</sub> =O		H	H	H

【表 1 1】



実施例	R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及びXが一緒になって形成する環構造等	Ar	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>
79			H	H	H
80			H	H	H
81			H	H	H
82			H	H	H
83			H	H	H
84			H	H	H
85			H	H	H
86			H	H	H
87			H	H	H
88			H	H	H
89			H	H	H

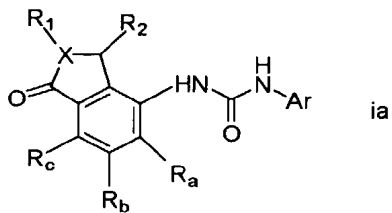
【表 1 2】



実施例	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> 及びXが一緒になって形成する環構造等	Ar	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>
90			H	H	H
91			H	H	H
92			H	H	H
93			H	H	H
94			H	H	H
95			H	H	H
96			H	H	H
97			H	H	H
98			H	H	H
99			H	H	H
100			H	H	H

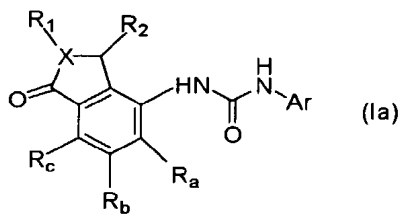


【表 1 3】



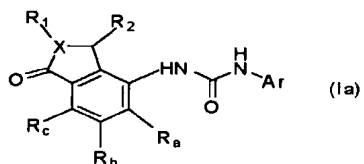
実施例	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> 及びXが一緒になって形成する環構造等	Ar	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>
101			H	H	H
102			H	H	H
103			H	H	H
104			H	H	H
105			H	H	H
106			H	H	H
107			H	H	H
108			H	H	H
109			H	H	H
110			H	H	H
111			H	H	H

【表 1 4】



実施例	R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及びXが一緒になって形成する環構造等	Ar	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>
112		 (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCOPh	H	H	H
113		 (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> Bn	H	H	H
114		 (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> Ph	H	H	H
115		 (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> Ph·NO <sub>2</sub>	H	H	H
116		 (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OPh	H	H	H
117			H	H	H
118		 CO <sub>2</sub> Me	H	H	H
119		 CO <sub>2</sub> H	H	H	H
120		 CO <sub>2</sub> H	H	H	H
121		 CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	H	H	H

【表 1 5】

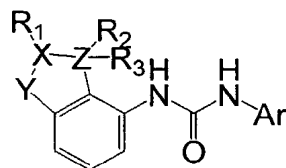


実施例	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> 及びXが一緒になって形成する環構造等	Ar	R <sub>a</sub>	R <sub>b</sub>	R <sub>c</sub>
122			H	H	H
123			H	H	H
124			H	H	H
125			H	H	H
126			H	H	H
127			H	H	H
128			H	H	H
129			H	H	H
130			H	H	H
131			H	H	H
132			H	H	H

付記 1. 中の・は縮環位置を表す。即ち実施例 5 4 は を表す。

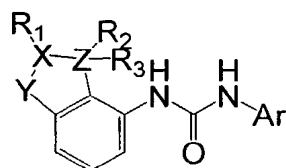
2. 中の・は縮環位置を表す。即ち実施例 7 9 は を表す。

【表 1 6】



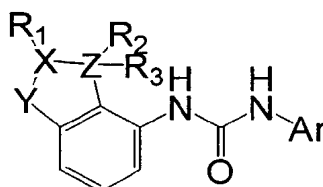
実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造							
133	CO			H			H
134	CO		同上		同上		H
135	CO		同上		同上		H
136	CO		同上		同上		H
137	CO		同上		同上		H
138	CO		同上		同上		H
139	CO		同上		同上		H
140	CO		同上		同上		H
141	CO		同上		同上		H
142	CO		同上		同上		H
143	CO		同上		同上		H

【表 1 7】



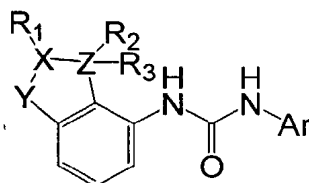
実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造							
144	CO			H			H
145	CO		同上		同上		H
146	CO		同上		同上		H
147	CO		同上		同上		H
148	CO		同上		同上		H
149	CO		同上		同上		H
150	CO		同上		同上		H
151	CO		同上		同上		H
152	CO		同上		同上		H
153	CO		同上		同上		H
154	CO		同上		同上		H

【表 1 8】



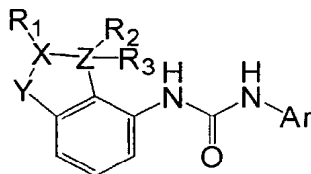
実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>	
		又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造						
155	CO			H			H	
156	CO		同上		同上		H	
157	CO		同上		同上		H	
158	CO		同上		同上		H	
159	CO		同上		同上		H	
160	CO		同上		同上		H	
161	CO		同上		同上		H	
162	CO		同上		同上		H	
163	CO		同上		同上		H	
164	CO		同上		同上		H	
165	CO		同上		同上		H	

【表 1 9】



実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>
		又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造					
166	CO			H			H
167	CO		同上		同上		H
168	CO		同上		同上		H
169	CO		同上		同上		H
170	CO		同上		同上		H
171	CO		同上		同上		H
172	CO		同上		同上		H
173	CO		同上		同上		H
174	CO		同上		同上		H
175	CO		同上		同上		H
176	CO		同上		同上		H

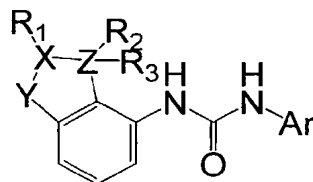
【表 20】



実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造							
177	CO			H			H
178	CO		同上		同上		H
179	CO		同上		同上		H
180	CO		同上		同上		H
181	CO		同上		同上		H
182	CO		同上		同上		H
183	CO		同上		同上		H
184	CO		同上		同上		H
185	CO		同上		同上		H
186	CO		同上		同上		H
187	CO		同上		同上		H

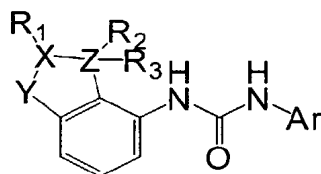


【表 2 1】



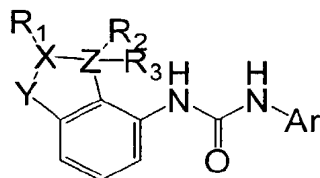
実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造							
188	CO			H			H
189	CO		同上		同上		H
190	CO		同上		同上		H
191	CO		同上		同上		H
192	CO		同上		同上		H
193	CO		同上		同上		H
194	CO		同上		同上		H
195	CO		同上		同上		H
196	CO		同上		同上		H
197	CO		同上		同上		H
198	CO		同上		同上		H

【表 2 2】



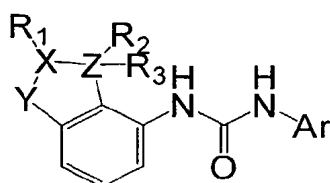
実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造							
199	CO			H			H
200	CO		同上		同上		H
201	CO		同上		同上		H
202	CO		同上		同上		H
203	CO		同上		同上		H
204	CO		同上		同上		H
205	CO		同上		同上		H
206	CO		同上		同上		H
207	CO		同上		同上		H
208	CO		同上		同上		H
209	CO		同上		同上		H

【表 2 3】



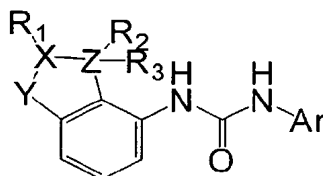
実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造							
210	CO			H			H
211	CO		同上		同上		H
212	CO		同上		同上		H
213	CO		同上		同上		H
214	CO		同上		同上		H
215	CO		同上		同上		H
216	CO		同上		同上		H
217	CO		同上		同上		H
218	CO		同上		同上		H
219	CO		同上		同上		H
220	CO		同上		同上		H

【表 2 4】



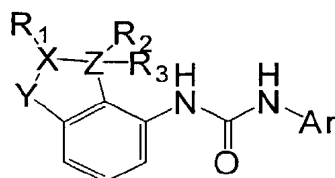
実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>	
		又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造						
221	CO			H			H	
222	CO		同上		同上		H	
223	CO		同上		同上		H	
224	CO		同上		同上		H	
225	CO		同上		同上		H	
226	CO		同上		同上		H	
227	CO		同上		同上		H	
228	CO		同上		同上		H	
229	CO		同上		同上		H	
230	CO		同上		同上		H	
231	CO		同上		同上		H	

【表 2 5】



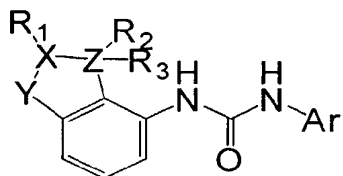
実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造							
232	CO			H			H
233	CO		同上		同上		H
234	CO		同上		同上		H
235	CO		同上		同上		H
236	CO		同上		同上		H
237	CO		同上		同上		H
238	CO		同上		同上		H
239	CO		同上		同上		H
240	CO		同上		同上		H
241	CO		同上		同上		H
242	CO		同上		同上		H

【表 2 6】



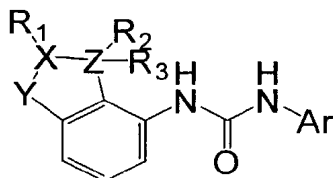
実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造							
243	CO			H			H
244	CO		同上		同上		H
245	CO		同上		同上		H
246	CO		同上		同上		H
247	CO		同上		同上		H
248	CO		同上		同上		H
249	CO		同上		同上		H
250	CO		同上		同上		H
251	CO		同上		同上		H
252	CO		同上		同上		H
253	CO		同上		同上		H

【表 27】



実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造							
254	CO			H			H
255	CO		同上		同上		H
256	CO		同上		同上		H
257	CO		同上		同上		H
258	CO		同上		同上		H
259	CO		同上		同上		H
260	CO		同上		同上		H
261	CO		同上		同上		H
262	CO		同上		同上		H
263	CO		同上		同上		H
264	CO		同上		同上		H

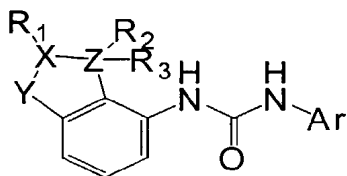
【表 28】



実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造							
265	CO			H			H
266	CO		同上		同上		H
267	CO		同上		同上		H
268	CO		同上		同上		H
269	CO		同上		同上		H
270	CO		同上		同上		H
271	CO		同上		同上		H
272	CO		同上		同上		H
273	CO		同上		同上		H
274	CO		同上		同上		H
275	CO		同上		同上		H

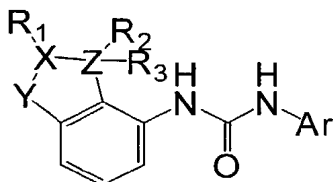


【表 29】



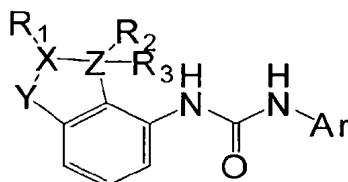
実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>	
		又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造						
276	CO			H			H	
277	CO		同上		同上		H	
278	CO		同上		同上		H	
279	CO		同上		同上		H	
280	CO		同上		同上		H	
281	CO		同上		同上		H	
282	CO		同上		同上		H	
283	CO		同上		同上		H	
284	CO		同上		同上		H	
285	CO		同上		同上		H	
286	CO		同上		同上		H	

【表 3 0】



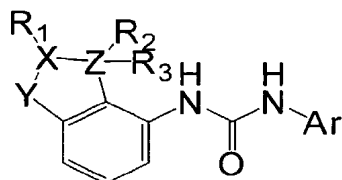
実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造							
287	CO			H			
288	CO		同上		同上		
289	CO		同上		同上		H
290	CO		同上		同上		H
291	CO		同上		同上		H
292	CO		同上		同上		H
293	CO		同上		同上		H
294	CO		同上		同上		H
295	CO		同上		同上		H
296	CO		同上		同上		H
297	CO		同上		同上		H

【表 3 1】



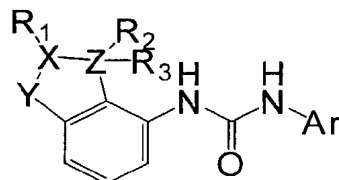
実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造							
298	CO			H			H
299	CO		同上		同上		H
300	CO		同上		同上		H
301	CO		同上		同上		H
302	CO		同上		同上		H
303	CO		同上		同上		H
304	CO		同上		同上		H
305	CO		同上		同上		H
306	CO		同上		同上		H
307	CO		同上		同上		H
308	CO		同上		同上		H

【表 3 2】



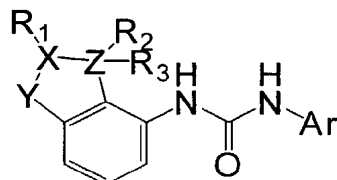
実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造							
309	CO			H			H
310	CO		同上		同上		H
311	CO		同上		同上		H
312	CO		同上		同上		H
313	CO		同上		同上		H
314	CO		同上		同上		
315	CO		同上		同上		
316	CO		同上		同上		
317	CO		同上		同上		
318	CO		同上		同上		
319	CO		同上		同上		

【表 3 3】



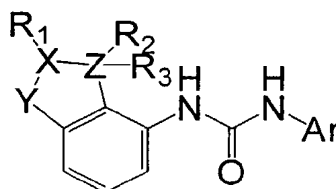
実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>
		又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造					
320	CO			H			
321	CO		同上		同上		
322	CO		同上		同上		
323	CO		同上		同上		H
324	CO		同上		同上		H
325	CO		同上		同上		H
326	CO		同上		同上		H
327	CO		同上		同上		H
328	CO		同上		同上		H
329	CO		同上		同上		H
330	CO		同上		同上		H

【表 3 4】



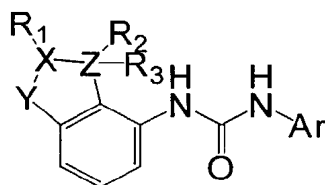
実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>	
		又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造						
331	CO			H			H	
332	CO		同上		同上		H	
333	CO		同上		同上		H	
334	CO		同上		同上		H	
335	CO		同上		同上		H	
336	CO		同上		同上		H	
337	CO		同上		同上		H	
338	CO		同上		同上		H	
339	CO		同上		同上		H	
340	CO		同上		同上		H	
341	CO		同上		同上		H	

【表 3 5】



実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>	
		又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造						
342	CO			H			H	
343	CO		同上		同上		H	
344	CO		同上		同上		H	
345	CO		同上		同上		H	
346	CO		同上		同上		H	
347	CO		同上		同上		H	
348	CO		同上		同上		H	
349	CO		同上		同上		H	
350	CO		同上		同上		H	
351	CO		同上		同上		H	
352	CO		同上		同上		H	

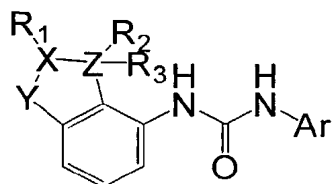
【表 3 6】



実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造							
353	CO			H			H
354	CO		同上		同上		H
355	CO		同上		同上		H
356	CO		同上		同上		H
357	CO		同上		同上		H
358	CO		同上		同上		H
359	CO		同上		同上		H
360	CO		同上		同上		H
361	CO		同上		同上		H
362	CO		同上		同上		H
363	CO		同上		同上		H

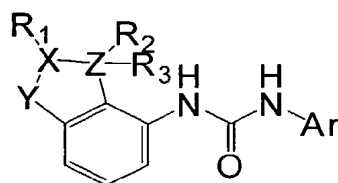


【表 3 7】



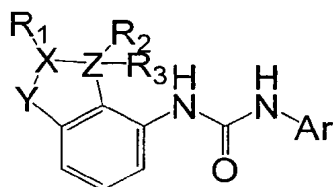
実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造							
364	CO			H			H
365	CO		同上		同上		H
366	CO		同上		同上		H
367	CO		同上		同上		H
368	CO		同上		同上		H
369	CO		同上		同上		H
370	CO		同上		同上		H
371	CO		同上		同上		H
372	CO		同上		同上		H
373	CO		同上		同上		H
374	CO		同上		同上		H

【表 3 8】



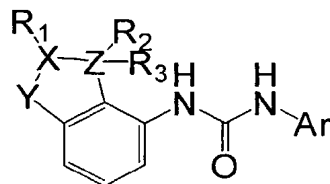
実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造							
375	CO			H			H
376	CO		同上		同上		H
377	CO		同上		同上		H
378	CO		同上		同上		H
379	CO		同上		同上		H
380	CO		同上		同上		H
381	CO		同上		同上		H
382	CO		同上		同上		H
383	CO		同上		同上		H
384	CO		同上		同上		H
385	CO		同上		同上		H

【表 3 9】



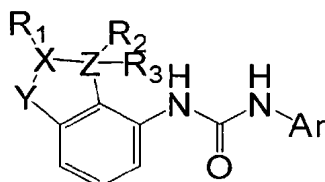
実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造							
386	CO			H			H
387	CO		同上		同上		H
388	CO		同上		同上		H
389	CO		同上		同上	H	
390	CO		同上		同上	H	
391	CO		同上		同上	H	
392	CO		同上		同上	H	
393	CO		同上		同上	H	NH <sub>2</sub>
394	CO		同上		同上	H	
395	CO		同上		同上	H	
396	CO		同上		同上	H	

【表 4 0】



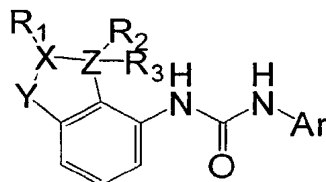
実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造							
397	CO			H		H	
398	CO		同上		同上	H	
399	CO		同上		同上	H	
400	CO		同上		同上	CO <sub>2</sub> Me	
401	CO		同上		同上	CO <sub>2</sub> Me	
402	CO		同上			H	H
403	CO		同上		同上		H
404	CO					H	
405	CO				同上	H	
406	CO				同上	H	
407	CO				同上	H	

【表 4 1】



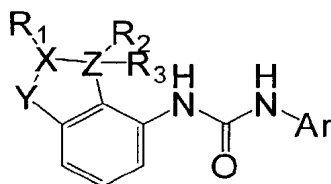
実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造							
408	CO			H		H	H
409	CO	H		H	同上	H	H
410	CO	Me	同上	H	同上	H	H
411	CO		同上	H	同上	H	H
412	CO		同上	H	同上	H	H
413	CO		同上	H	同上	H	H
414	CO		同上	H	同上	H	H
415	CO		同上	H	同上	H	H
416	CO		同上	H	同上	H	H
417	CO		同上	H	同上	H	H
418	CO		同上	H	同上	H	H

【表 4 2】



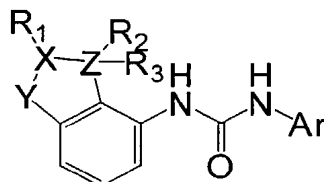
実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造							
419	CO			H		H	H
420	CO		同上	H	同上	H	H
421	CO		同上	H	同上	H	H
422	CO		同上	H	同上	H	H
423	CO		同上	H	同上	H	H
424	CO	Me	Me	H	同上	H	H
425	CO		同上	H	同上	H	H
426	CO		同上	H	同上	H	H
427	CO		同上	H	同上	H	H
428	CO		同上	H	同上	H	H
429	CO		同上	H	同上	H	H

【表 4 3】



実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造							
430	CO			H		H	H
431	CO			H	同上	H	H
432	CO			H	同上	H	H
433	CO			H	同上	H	H
434	CO			H	同上	H	H
435	CO			H	同上	H	H
436	CO			H	同上	H	H
437	CO			H	同上	H	H
438	CO		OH	H	同上	H	H
439	CO			H	同上	H	H
440	CO			H	同上	H	H

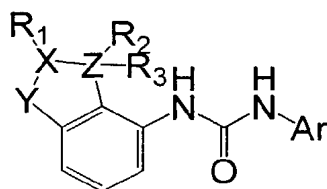
【表 4 4】



実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造							
441	CO			H		H	H
442	CO	同上		H	同上	H	H
443	CO	同上		H	同上	H	H
444	CO	同上		H	同上	H	H
445	CO	同上		H	同上	H	H
446	CO	同上		H	同上	H	H
447	CO	同上		H	同上	H	H
448	CO	同上		H	同上	H	H
449	CO			H	同上	H	H
450	CO			H	同上	H	H
451	CO		H	H	同上	H	H

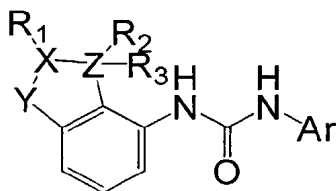


【表 4 5】



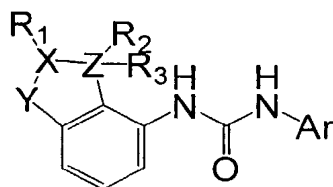
実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造							
452	CO		H	H		H	H
453	CO		H	H	同上	H	H
454	CO		H	H	同上	H	H
455	CO		H	H	同上	H	H
456	CO	Me	H	H	同上	H	H
457	CO		H	H	同上	H	H
458	CO		H	H	同上	H	H
459	CO		H	H	同上	H	H
460	CO		H	H	同上	H	H
461	CO		H	H	同上	H	H
462	CO		H	H	同上	H	H

【表 4 6】



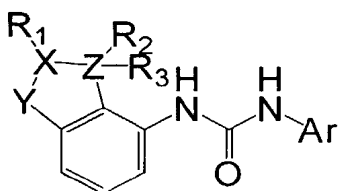
実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造							
463	CO		H	H		H	H
464	CO		H	H	同上	H	H
465	CO		H	H	同上	H	H
466	CO		H	H	同上	H	H
467	CO		H	H	同上	H	H
468	CO		H	H	同上	H	H
469	CO			H	同上	H	H
470	CO			H	同上	H	H
471	CO			H	同上	H	H
472	CO			H	同上	H	H
473	CO			H	同上	H	H

【表 4 7】



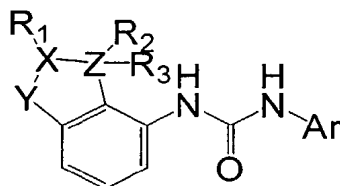
実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造							
474	CO			H		H	H
475	CO			H	同上	H	H
476	CO			H	同上	H	H
477	CO			H	同上	H	H
478	CO			H	同上	H	H
479	CO			H	同上	H	H
480	CO			H	同上	H	H
481	CO			H	同上	H	H
482	CO			H	同上	H	H
483	CO			H	同上	H	H
484	CO			H	同上	H	H

【表 4 8】



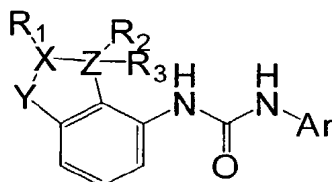
実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造							
485	CO			H		H	H
486	CO			H	同上	H	H
487	CO			H	同上	H	H
488	CO			H	同上	H	H
489	CO			H	同上	H	H
490	CO			H	同上	H	H
491	CO			H	同上	H	H
492	CO			H	同上	H	H
493	CO			H	同上	H	H
494	CO			H	同上	H	H
495	CO			H	同上	H	H

【表 4 9】



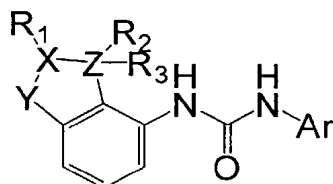
実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造							
496	CO			H		H	H
497	CO			H	同上	H	H
498	CO			H	同上	H	H
499	CO			H	同上	H	H
500	CO			H	同上	H	H
501	CO			H	同上	H	H
502	CO			H	同上	H	H
503	CO			H	同上		H
504	CO			H	同上	同上	H
505	CO			H	同上	同上	H
506	CO			H	同上	同上	H

【表 5 0】



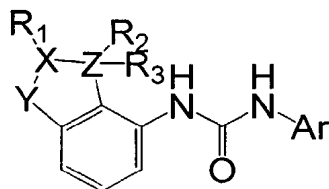
実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造							
507	CO			H			H
508	CO			H	同上	同上	H
509	CO			H	同上	同上	H
510	CO			H	同上	同上	H
511	CO			H	同上	同上	H
512	CO			H	同上	同上	H
513	CO			H	同上	同上	H
514	CO			H	同上	同上	H
515	CO			H	同上	同上	H
516	CO			H	同上	同上	H
517	CO			H	同上	同上	H

【表 5 1】



実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造							
518	CO			H			H
519	CO			H	同上	同上	H
520	CO			H	同上	同上	H
521	CO			H	同上	同上	H
522	CO			H	同上	同上	H
523	CO			H	同上	同上	H
524	CO			H	同上	同上	H
525	CO			H	同上	同上	H
526	CO			H	同上	同上	H
527	CO			H	同上	同上	H
528	CO			H	同上	同上	H

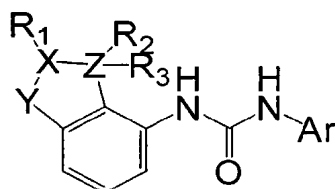
【表 5 2】



実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造							
529	CO			H			H
530	CO			H	同上	同上	H
531	CO			H	同上	同上	H
532	CO			H	同上	同上	H
533	CO			H	同上	H	H
534	CO			H	同上	H	H
535	CO			H	同上	H	H
536	CO			H	同上	H	H
537	CO			H	同上	H	H
538	CO			H	同上	H	H
539	CO				同上	H	H

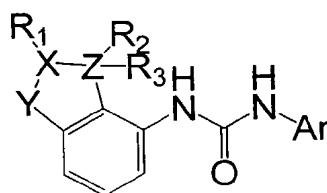


【表 5 3】



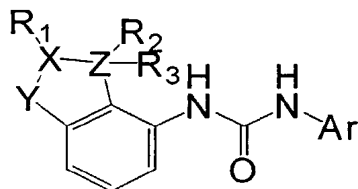
実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造							
540	CO			H			H
541	CO			H	同上	同上	H
542	CO			H	同上	同上	H
543	CO			H	同上	同上	H
544	CO			H	同上	同上	H
545	CO			H	同上	同上	H
546	CO			H	同上	H	H
547	CO			H	同上	H	H

【表 5 4】



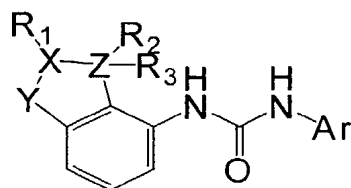
実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>	R' <sub>3</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造								
548	CO			H		H		H
549	CO		同上		同上	H		H
550	CO		同上		同上	H		H
551	CO		同上		同上	H		H
552	CO		同上		同上	H		H
553	CO		同上		同上	H		H
554	CO		同上		同上	H		H
555	CO		同上		同上	H		H
556	CO		同上		同上	H		H
557	CO		同上		同上	H		H
558	CO		同上		同上	H		H

【表 5 5】



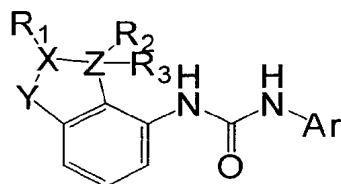
実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>	R' <sub>3</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造								
559	CO			H		H		H
560	CO		同上		同上	H		H
561	CO		同上		同上	H		H
562	CO		同上		同上	H		H
563	CO		同上		同上	H		H
564	CO		同上		同上	H		H
565	CO		同上		同上	H		H
566	CO		同上		同上	H		H
567	CO		同上		同上	H		H
568	CO		同上		同上	H		H
569	CO		同上		同上	H		H

【表 5 6】



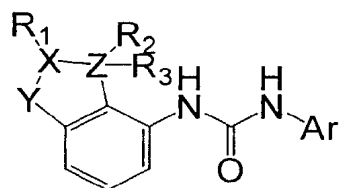
実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>	R' <sub>3</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造								
570	CO			H		H		H
571	CO		同上		同上	H		H
572	CO		同上		同上	H		H
573	CO		同上		同上	H		H
574	CO		同上		同上	H		H
575	CO		同上		同上	H		H
576	CO		同上		同上	H		H
577	CO		同上		同上	H		H
578	CO		同上		同上	H		H
579	CO		同上		同上	H		H
580	CO		同上		同上	H		H

【表 5 7】



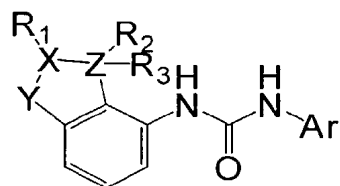
実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>	R' <sub>3</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造								
581	CO			H		H		H
582	CO		同上		同上	H		H
583	CO		同上		同上	H		H
584	CO		同上		同上	H		H
585	CO		同上		同上	H		H
586	CO		同上		同上	H		H
587	CO		同上		同上	H		H
588	CO		同上		同上	H		H
589	CO		同上		同上	H		H
590	CO		同上		同上	H		H
591	CO		同上		同上	H		H

【表 5 8】



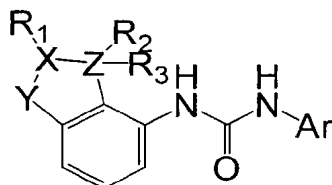
実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>	R' <sub>3</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造								
592	CO			H		H		H
593	CO	同上		同上	同上	H		H
594	CO	同上		同上	同上	H		H
595	CO	同上		同上	同上	H		H
596	CO	同上		同上	同上	H		H
597	CO	同上		同上	同上	H		H
598	CO	同上		同上	同上	Me		H
599	CO	同上		同上	同上	H		H
600	CO	同上		同上	同上	H		H
601	CO	同上		同上	同上	H		H
602	CO	同上		同上	同上	H		H

【表 5 9】



実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>	R' <sub>3</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造								
603	CO			H		H		H
604	CO	同上			同上	H		H
605	CO	同上			同上	H		H
606	CO	同上			同上	H		H
607	CO	同上			同上	H		H
608	CO	同上			同上	H		H
609	CO	同上			同上	H		H
610	CO	同上			同上	H		H
611	CO	同上			同上	H		H
612	CO	同上			同上	H		H
613	CO	同上			同上	H		H

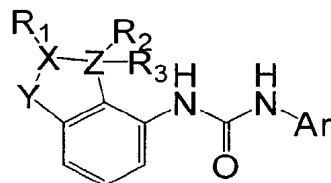
【表 6 0】



実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>	R' <sub>3</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造								
614	CO			H		H		H
615	CO		同上		同上	H		H
616	CO		同上		同上	H		H
617	CO		同上		同上	H		H
618	CO		同上		同上	H		H
619	CO		同上		同上	H		H
620	CO		同上		同上	H		H
621	CO		同上		同上	H		H
622	CO		同上		同上	H		H
623	CO		同上		同上	H		H
624	CO		同上		同上	H		H

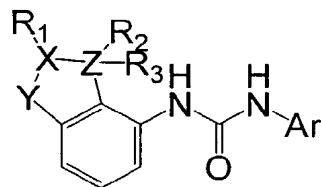


【表 6 1】



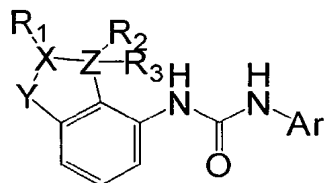
実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>	R' <sub>3</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造								
625	CO			H		H		H
626	CO	同上			同上	H		H
627	CO	同上			同上	H		H
628	CO	同上			同上	H		H
629	CO	同上			同上	H		H
630	CO	同上			同上	H		H
631	CO	同上			同上	H		H
632	CO	同上			同上	H		H
633	CO	同上			同上	H		H
634	CO	同上			同上	H		H
635	CO	同上			同上	H		H

【表 6 2】



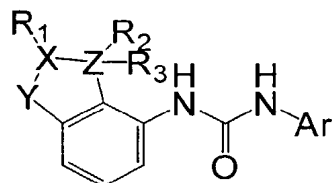
実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>	R' <sub>3</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造								
636	CO			H		H		H
637	CO	同上	同上		同上	H		H
638	CO	同上	同上		同上	H		H
639	CO	同上	同上		同上	H		H
640	CO	同上	同上		同上	H		H
641	CO	同上	同上		同上	H		H
642	CO	同上	同上		同上	H		H
643	CO	同上	同上		同上	H		H
644	CO	同上	同上		同上	H		H
645	CO	同上	同上		同上	H		H
646	CO	同上	同上		同上	H		H

【表 6 3】



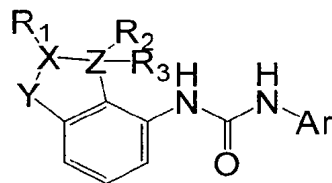
実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>	R' <sub>3</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造								
647	CO			H		Me		H
648	CO		同上		同上	Me		H
649	CO		同上		同上	Me		H
650	CO		同上		同上	Me		H
651	CO		同上		同上	Me		H
652	CO		同上		同上	Me		H
653	CO		同上		同上	Me		H
654	CO		同上		同上	Me		H
655	CO		同上		同上	Me		H
656	CO		同上		同上	Me		H
657	CO		同上		同上	H		H

【表 6 4】



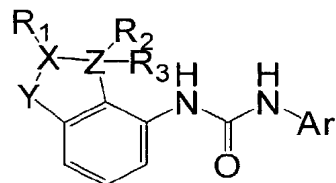
実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>	R' <sub>3</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造								
658	CO			H		H		H
659	CO		同上		同上	H		H
660	CO		同上		同上	H		H
661	CO		同上		同上	H		H
662	CO		同上		同上	H		H
663	CO		同上		同上	H		H
664	CO		同上		同上	H		H
665	CO		同上		同上	H		H
666	CO		同上		同上	H		H
667	CO		同上		同上	H		H
668	CO		同上		同上	H		H

【表 6 5】



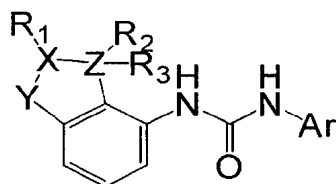
実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>	R' <sub>3</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造								
669	CO			H		H		H
670	CO		同上		同上	H		H
671	CO		同上		同上	H		H
672	CO		同上		同上	H		H
673	CO		同上		同上	H		H
674	CO		同上		同上	H		H
675	CO		同上		同上	H		H
676	CO		同上		同上	H		H
677	CO		同上		同上	H		H
678	CO		同上		同上	H		H
679	CO		同上		同上	H		H

【表 6 6】



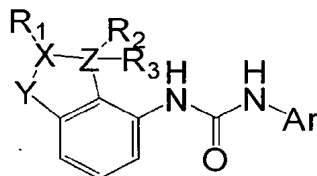
実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>	R' <sub>3</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造								
680	CO			H		H		H
681	CO	同上		同上	同上	H		H
682	CO	同上		同上	同上	H		H
683	CO	同上		同上	同上	H		H
684	CO	同上		同上	同上	H		H
685	CO	同上		同上	同上	H		H
686	CO	同上		同上	同上	H		H
687	CO	同上		同上	同上	H		H
688	CO			H	同上	H		H
689	CO			H	同上	H		H
690	CO			H	同上	H		H

【表 6 7】



実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>	R' <sub>3</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造								
691	CO			H		H		H
692	CO		同上		同上	H		H
693	CO		同上		同上	H		H
694	CO		同上		同上	H		H
695	CO		同上		同上	H		H
696	CO		同上		同上	H		H
697	CO		同上		同上	H		H
698	CO		同上		同上	H		H
699	CO		同上		同上	H		H
700	CO		同上		同上	H		H

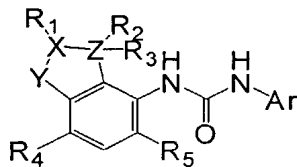
【表 6 8】


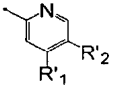


実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>	R' <sub>3</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造								
701	CO			H		H	H	H
702	CO		同上		同上	H	H	
703	CO		同上		同上		H	H
704	CO		同上		同上		H	
705	CO		同上		同上	Me	H	H

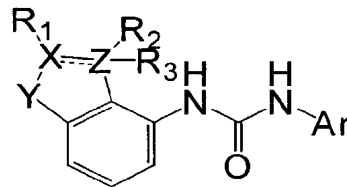


【表 6 9】



実施例	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造									
706	CO			H	Cl	H		H	H
707	CO		同上		Br	H	同上	H	H
708	CO		同上		Br	Br	同上	H	H
709	CO		同上		Cl	Cl	同上	H	H

【表 7 0】



実施例	Y	X-R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ar	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>
又はX、Z、R <sub>1</sub> 、R <sub>2</sub> 及び/若しくはR <sub>3</sub> が一緒になって形成する環構造							
710	SO <sub>2</sub>		CO			H	H
711	SO <sub>2</sub>	N=			同上	H	H
712	SO <sub>2</sub>		CO		同上	H	H
713	SO <sub>2</sub>	N=			同上	H	H
714	SO <sub>2</sub>	NH	H	H	同上	H	H
715	SO <sub>2</sub>		H	H	同上	H	H

付記 1 : N=は窒素原子がZと共に二重結合を形成していることを表す。

即ち、実施例 7 1 1 は、 を意味する。

付記 2 : 太字で表したNは、NがY及びZと結合を形成していることを表す。

即ち、実施例 7 1 0 は、 を意味する。

実施例 1

4-アミノ-9-フルオレノン 29 mg (0.15 mmol) に 2-ピリジンカルボニルアジド 22 mg (0.15 mmol) のテトラヒドロフラン 0.5 ml 溶液を室温にて加え、反応液を 2 時間還流した。反応液を室温に戻しヘキサン、酢酸エチルの混合液を加えて結晶化した。得られた粗生成物を酢酸エチル、メタノールにて順次洗浄後濾取し、黄色粉末 34 mg (実施例 1 の化合物) を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.07 (1H,  $J=8.3\text{ Hz}$ , 5.1 Hz), 7.34-7.45 (4H, m), 7.64-7.69 (2H, m), 7.78-7.84 (1H, m), 8.04 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 8.29 (1H, dd,  $J=5.0\text{ Hz}$ , 1.2 Hz), 10.0 (1H, s), 11.1 (1H, br s).  
mass: 316 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 2 - 実施例 8

実施例 1 の方法に準じて、実施例 2 ないし実施例 8 の化合物を製造した。

実施例 2

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.35 (3H, s), 7.02-7.11 (1H, m), 7.34-7.48 (3H, m), 7.60-7.74 (3H, m), 8.02-8.22 (3H, m), 8.19 (1H, m), 8.92 (1H, m), 12.1 (1H, m).  
mass: 330 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 3

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.01 (1H, dd,  $J=5.6\text{ Hz}$ , 8.0 Hz), 7.26 (1H, dd,  $J=2.0\text{ Hz}$ , 8.0 Hz), 7.35-7.46 (3H, m), 7.67 (2H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, dd,  $J=2.0\text{ Hz}$ , 5.6 Hz), 8.11 (1H, dd,  $J=1.8\text{ Hz}$ , 7.3 Hz), 8.15 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.40 (1H, s), 11.8 (1H, s).

m a s s : 3 3 2 (M+1) <sup>+</sup>.

#### 实施例 4

<sup>1</sup>H-NMR ( DMSO- d<sub>6</sub>) δ : 3. 2 8 (2H, s) , 7. 3 6-7. 4 6 (6H, m) , 7. 5 6 (3H, d, J=7. 6 Hz) , 7. 6 2-7. 7 0 (2H, m) , 7. 6 9 (1H, dd, J=5. 0 Hz, 8. 0 Hz) , 7. 8 8 (1H, d, J=5. 0 Hz) , 8. 0 4-8. 1 4 (2H, m) , 8. 4 8 (1H, s) , 1 1. 8 (1H, s) .

m a s s : 4 2 2 (M+1) <sup>+</sup>.

#### 实施例 5

<sup>1</sup>H-NMR ( DMSO- d<sub>6</sub>) δ : 7. 2 3-7. 2 8 (1H, m) , 7. 3 9-7. 4 8 (3H, m) , 7. 6 5-7. 7 0 (2H, m) , 8. 0 7-8. 1 0 (2H, m) , 8. 4 8 (1H, dt, J=7. 8 Hz, 1. 6 Hz) , 8. 5 6 (1H, d, J=5. 0 Hz) .

m a s s : 3 6 0 (M+1) <sup>+</sup>.

#### 实施例 6

<sup>1</sup>H-NMR ( DMSO- d<sub>6</sub>) δ : 2. 3 5 (3H, s) , 6. 9 6 (1H, d, J=5. 0 Hz) , 7. 1 5 (1H, s) , 7. 3 6-7. 4 9 (3H, m) , 7. 6 4-7. 7 4 (2H, m) , 8. 0 8-8. 1 5 (2H, m) , 8. 1 9 (1H, d, J=5. 0 Hz) , 1 0. 0 (1H, s) , 1 1. 3 (1H, b r s) .

m a s s : 3 3 0 (M+1) <sup>+</sup>.

#### 实施例 7

<sup>1</sup>H-NMR ( DMSO- d<sub>6</sub>) δ : 7. 1 8 (1H, d, J=6. 0 Hz) , 7. 3 5-7. 4 5 (3H, m) , 7. 5 7 (1H, s) , 7. 6 2-7. 6 7 (2H, m) , 7. 9 3 (1H, d, J=7. 0 Hz) , 7. 9 8 (1H, d,

$J = 7.0 \text{ Hz}$ ),  $8.28$  (1H, d,  $J = 4.0 \text{ Hz}$ ),  $10.1$  (1H, s),  $10.4$  (1H, s).

#### 実施例 8

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :  $2.97$  (6H, s),  $6.43$  (1H, s),  $6.43$  (1H, dd,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ,  $2.0 \text{ Hz}$ ),  $7.33$ – $7.41$  (3H, m),  $7.62$ – $7.67$  (2H, m),  $7.88$  (1H, d,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ ),  $8.14$  (1H, d,  $J = 6.7 \text{ Hz}$ ),  $8.20$  (1H, d,  $J = 6.7 \text{ Hz}$ ),  $9.63$  (1H, s).

#### 実施例 9

参考例 1 の化合物および 2-アミノ-4-(N-エトキシカルボニル)アミノピリジンを用いて実施例 26 と同様の手順で調製した化合物 50 mg (0.12 mmol) をエタノール 2 ml に溶解したところへ 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 2.0 ml (10 mmol) を室温に加え、反応液を 1 時間還流した。反応液を室温に戻し水を加えて酢酸エチル-テトラヒドロフランで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後濾過、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール、100:0~95:5)で精製し黄色結晶 8 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :  $6.19$  (1H, s),  $6.25$  (1H, d,  $J = 5.9 \text{ Hz}$ ),  $6.28$  (2H, s),  $7.34$ – $7.41$  (3H, m),  $7.62$ – $7.69$  (2H, m),  $7.74$  (1H, d,  $J = 5.7 \text{ Hz}$ ),  $8.15$  (1H, d,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ),  $8.21$  (1H, d,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ),  $9.66$  (1H, s),  $12.3$  (1H, br).

mass: 331 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例 10

実施例 9 の化合物 33 mg (0.10 mmol) をテトラヒドロフラン 3 ml に溶解し、*n*-ブチルアルデヒド 27  $\mu$ l (0.30 mmol) およびトリアセ

トキシ水素化ホウ素ナトリウム63mg (0.30mmol) を室温に加え、同温度で反応液を6時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え酢酸エチルーテトラヒドロフランで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後濾過、濾液を濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-テトラヒドロフラン、70:30) で精製し、黄色結晶23mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.90 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.31-1.40 (2H, m), 1.48-1.53 (2H, m), 2.98-3.02 (2H, m), 6.19 (1H, s), 6.28 (1H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ , 1.9 Hz), 6.79 (1H, dt), 7.31-7.40 (3H, m), 7.62-7.68 (2H, m), 7.75 (1H, d,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 8.14 (1H, dd,  $J=7.1\text{ Hz}$ , 1.9 Hz), 8.20 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 9.60 (1H, s), 12.3 (1H, br).  
mass: 387 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例11

実施例80(2)の化合物を用い、実施例80(3)の方法に準じて参考例3の化合物にかわって4-アミノ-9-フルオレノンと反応を行い調製した化合物に対し、実施例80(4)と同様の操作を行って、無色結晶21mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.52 (2H, d,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 5.47 (1H, t,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 7.00 (1H, d,  $J=4.7\text{ Hz}$ ), 7.28-7.69 (6H, m), 8.05-8.22 (3H, m), 10.0 (1H, s), 11.4 (1H, s).  
mass: 346 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例12-実施例17

実施例1の方法に準じて、実施例12ないし実施例17の化合物を製造した。

#### 実施例12

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.28 (3H, s), 7.25 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.16-7.45 (3H, m), 7.63-7.72

(3H, m), 8.04–8.14 (3H, m), 9.92 (1H, s), 11.1 (1H, br).  
mass: 330 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 13

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.34–7.47 (3H, m), 7.58 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.66 (2H, m), 7.95 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.99 (2H, m), 8.31 (1H, d, J=2.6 Hz), 10.0 (1H, br).  
mass: 350, 352 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 14

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.35–7.48 (3H, m), 7.54 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.62–7.72 (2H, m), 7.93 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.96 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.00 (1H, dd, J=8.9 Hz, 2.2 Hz), 8.39 (1H, d, J=2.8 Hz), 10.1 (1H, m).  
mass: 394, 396 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 15

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.36–7.56 (4H, m), 7.64–7.74 (2H, m), 7.96 (2H, t, J=8.6 Hz), 7.94–8.02 (1H, m), 8.60 (1H, m), 9.16 (1H, m).  
mass: 361 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 16

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.39–7.49 (6H, m), 7.68–7.73 (3H, m), 7.99–8.08 (3H, m), 8.23–8.26 (1H, m), 8.80 (1H, s).

mass : 359 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 17

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.37-7.48 (3H, m), 7.55 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.62-7.69 (2H, m), 7.95 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.02 (1H, d, J=6.9 Hz), 8.25 (1H, dd, J=8.8 Hz, 2.3 Hz), 8.79 (1H, d, J=2.2 Hz).

mass : 360 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 18

(1) 参考例 1 の化合物および 2-アミノ-5-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノピリジンを用いて実施例 26 と同様の手順で調製した化合物 0.613 g (1.40 mmol) にトリフルオロ酢酸 10 ml を室温に加え、同温度で反応液を 6 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え酢酸エチルーテトラヒドロフランで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後濾過、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、100:0~90:10) で精製し粗結晶 0.431 g を得た。このものをエーテルで洗浄し黄色結晶 0.302 g を得た。

(2) (1) で得られた化合物 33 mg を用いて実施例 10 の方法に準じて黄色結晶 3.4 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.37-1.43 (2H, m), 1.50-1.57 (2H, m), 2.97-3.03 (2H, m), 5.59 (1H, t), 7.11-7.13 (2H, m), 7.35-7.45 (3H, m), 7.64-7.70 (3H, m), 8.11-8.16 (2H, m), 9.61 (1H, s).

mass : 387 (M+1)<sup>+</sup>.



実施例 19 – 実施例 20

実施例 26 の方法に準じて、実施例 19 及び実施例 20 の化合物を製造した。

実施例 19

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.81 (3H, s), 7.05 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.38–7.47 (4H, m), 7.64–7.70 (4H, m), 8.02–8.13 (3H, m), 8.54 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 10.1 (0.3H, s), 11.0 (0.2H, br).

mass: 422 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

実施例 20

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.51 (3H, s), 7.04 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.21-7.27 (1H, m), 7.47-7.59 (3H, m), 7.72-7.84 (3H, m), 8.00-8.04 (1H, m), 8.17 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 10.1 (1H, s), 11.3 (1H, brs).

mass: 330 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 21

参考例 1 の化合物及び 2-アミノ-6-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノピリジンをを用いて実施例 18 (1) に準じて目的化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 6.07-6.10 (2H, m), 6.28 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.34-7.41 (4H, m), 7.46-7.48 (1H, m), 7.52-7.57 (1H, m), 7.65 (1H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 9.55 (1H, s), 11.6 (1H, brs).

mass: 331 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 22

実施例 21 の化合物を用いて実施例 10 に準じて目的化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.68 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 1.03-1.15 (2H, m), 1.32-1.42 (2H, m), 2.99-3.05 (2H, m), 6.07 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 6.31 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 6.65 (1H, t,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 7.34-7.40 (3H, m), 7.48 (1H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, dd,  $J=7.6\text{ Hz}$ ,  $6.4\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 9.56 (1H, s), 11.4 (1H, br).

mass: 387 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 23 - 実施例 25

実施例 26 の方法に準じて、実施例 23 ないし実施例 25 の化合物を製造した。

実施例 23

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.16 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ),  
2.36 (3H, s), 2.73 (2H, q,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 6.94 (1  
H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 7.36-7.47 (3H, m), 7.57-7.  
68 (3H, m), 7.88 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 8.06 (1H,  
d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ).

mass : 358 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 24

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.26 (3H, s), 2.34 (3H, s), 6.77 (1H, s), 6.89 (1H, s), 7.38-7.43 (3H, m), 7.63-7.68 (2H, m), 7.90 (1H, dd,  $J=8.0\text{ Hz}$ ,  $1.9\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 9.92 (1H, s), 11.4-11.5 (1H, br).

mass: 344 (M+1).<sup>+</sup>

実施例 2.5

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.39 (3H, s), 2.41 (3H, s), 6.94 (1H, s), 7.37-7.48 (3H, m), 7.60-7.69 (2H, m), 7.88 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 8.04 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.11 (2H, br s), 8.77 (0.7H, s), 9.02 (0.3H, s).

mass: 387 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 26

2-アミノピリミジン13mg (0.14mmol) のテトラヒドロフラン (1ml) 溶液に参考例1の化合物1.25mg (0.1mmol) のテトラヒドロフラン (1ml) 溶液を加え30分還流した。析出した結晶を濾取しクロロホルムで洗浄後乾燥し目的化合物10mgを黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.23 (1H, t,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 7.38-7.50 (3H, m), 7.67-7.72 (2H, m), 8.06-8.10 (2H, m), 8.74 (2H, d,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 10.6 (0.3H, s), 11.6 (0.3H, s).

mass: 317 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

実施例 27 - 実施例 53

実施例 26 の方法に準じて、実施例 27 ないし実施例 53 の化合物を製造した。

実施例 27

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 7.36 - 7.95 (9H, m) .

mass : 333 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 28

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.28 (3H, s), 7.07 (1H, d,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 7.36-7.97 (6H, m), 8.05 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.53 (1H, d).

mass: 331 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 29

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.38 (3H, s), 2.52 (3H, s), 7.27-7.35 (3H, m), 7.53-7.57 (2H, m), 7.81 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 9.00 (1H, s).

mass: 373 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 30

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.27 (3H, s), 2.38 (3H, s), 7.36-7.48 (3H, m), 7.65-7.70 (2H, m), 7.75-7.78 (1H, m), 7.92 (1H, d,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 9.02 (1H, br s).

mass: 345 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 31

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.34 (3H, s), 3.92 (3H, s), 7.39-7.51 (4H, m), 7.69-7.81 (3H, m), 7.99 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ).

mass: 377 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 32

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.19 (3H, s), 5.95 (1H, br), 6.75 (1H, br), 7.39-7.44 (2H, m), 7.49



- 7. 52 (1H, m), 7. 63-7. 69 (2H, m), 7. 78-7. 81 (1H, m), 7. 94-7. 97 (1H, m).

mass : 347 (M+1)<sup>+</sup>.

### 实施例 3 3

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1. 76, 1. 89 (3H, s x 2), 2. 01, 2. 18 (3H, s x 2), 7. 37-7. 50 (5H, m), 7. 61-7. 67 (2H, m), 7. 77-7. 80 (1H, m), 7. 93-7. 97 (1H, m).

mass : 361 (M+1)<sup>+</sup>.

### 实施例 3 4

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7. 43-7. 53 (3H, m), 7. 68-7. 73 (2H, m), 7. 94-8. 02 (2H, m), 8. 34-8. 39 (2H, m), 8. 99 (1H, s).

mass : 317 (M+1)<sup>+</sup>.

### 实施例 3 5

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 6. 60 (1H, br s), 7. 33-7. 49 (7H, m), 7. 63-7. 75 (4H, m), 7. 91-8. 05 (2H, m).

mass : 381 (M+1)<sup>+</sup>.

### 实施例 3 6

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 5. 85 (2H, br s), 7. 30-7. 45 (5H, m), 7. 61-7. 69 (2H, m), 8. 13-8. 20 (1H, m).

mass : 321 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 3 7

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.34 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 4.05 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 6.18 (1H, m), 7.33-7.46 (4H, m), 7.63-7.73 (3H, m), 7.84 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ).

mass: 333 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 3 8

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 6.45 (1H, s), 7.31-7.47 (4H, m), 7.54-7.63 (8H, m), 7.69 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 8.79 (1H, s), 8.95 (1H, s).

mass: 381 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 3 9

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.39 (3H, s), 5.45 (1H, s), 6.49-6.61 (4H, m), 6.69-6.85 (8H, m), 7.91 (1H, brs), 8.06 (1H, brs).

mass: 395 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 4 0

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 6.33 (1H, d,  $J=3.8\text{ Hz}$ ), 6.55-6.66 (4H, m), 6.81-6.85 (2H, m), 7.00-7.04 (1H, m), 7.08 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, brs).

mass: 322 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 4 1

mass: 336 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 4 2

mass : 422 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 4 3

mass : 408 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 4 4

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.30 (3H, t, J=7.5 Hz), 4.31 (2H, q, J=7.5 Hz), 7.36-7.50 (4H, m), 7.60-7.69 (1H, m), 7.83 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.90 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.72 (1H, s).

mass : 437 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 4 5

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.29-7.50 (6H, m), 7.55 (1H, s), 7.60-7.66 (2H, m), 7.81-7.94 (4H, m).

mass : 398 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 4 6

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.40 (2H, t), 7.49 (3H, d), 7.60-7.66 (3H, m), 7.83 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.91 (3H, d, J=7.6 Hz).

mass : 432 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 4 7

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.35-7.43 (2H, m), 7.48-7.52 (1H, m), 7.60-7.66 (2H, m), 7.72 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.81 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.20-8.

2.8 (3H, m), 8.38–8.44 (2H, m), 8.89–9.02 (0.2H, br).

mass : 507 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 实施例 48

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.45 (3H, s), 6.51–6.70 (3H, m), 6.79–6.97 (4H, m), 7.13–7.37 (1H, m), 7.80 (0.3H, s), 8.20 (0.3H, s).

mass : 336 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 实施例 49

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.36–7.43 (2H, m), 7.47 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.61–7.65 (2H, m), 7.77 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.84 (1H, d, J=7.5 Hz).

mass : 400, 402 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 实施例 50

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.35–7.45 (2H, m), 7.52 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.60–7.67 (2H, m), 7.77 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.85 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.60 (1H, s).

mass : 367 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 实施例 51

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.25 (1H, t), 7.40 (3H, t), 7.48 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.60–7.68 (3H, m), 7.86–7.93 (3H, m), 9.15 (0.5H, br).

mass : 372 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 5 2

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.49 (3H, s), 6.41 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 6.57-6.90 (7H, m), 7.00-7.05 (1H, br m), 7.10-7.15 (1H, br m).  
mass: 386 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 5 3

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 6.45 (1H, dt), 6.60 (2H, t), 6.70 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 6.80-6.90 (3H, m), 7.00-7.10 (3H, m).  
mass: 390 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 5 4 - 実施例 5 5

実施例 5 4 及び実施例 5 5 の化合物は、実施例 1 の方法に準じて製造した。

実施例 5 4

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.07-7.11 (1H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.78-7.84 (2H, m), 7.92-7.95 (1H, m), 8.07 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.32 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 8.38 (1H, s).

実施例 5 5

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.06 (1H, dd,  $J=7.2\text{ Hz}$ ,  $5.1\text{ Hz}$ ), 7.20-7.23 (1H, m), 7.42 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.71-7.80 (2H, m), 8.35 (1H, dd,  $J=5.0\text{ Hz}$ ,  $1.9\text{ Hz}$ ), 8.74 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 12.0 (0.4H, s), 11.3 (0.4H, br s), 12.6 (br).

実施例 5 6

実施例 5 5 の化合物 56 mg (0.20 mmol)、トリフェニルホスフィン

157 mg (0.6 mmol) およびメタノール19 mg (0.60 mmol) をジメチルホルムアミド5 ml に溶解し、室温にてジエチルアゾジカルボキシレートトルエン溶液(60%) 0.17 ml (0.60 mmol) を加え、同温で30分反応液を攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し水で洗浄した。有機層を分離し、析出した結晶を濾取して目的化合物41 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.03 (3H, s), 7.04–7.09 (1H, m), 7.19 (1H, brd,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, dd,  $J=7.2\text{ Hz}$ ,  $0.8\text{ Hz}$ ), 7.70–7.81 (2H, m), 8.39 (1H, dd,  $J=5.0\text{ Hz}$ ,  $1.9\text{ Hz}$ ), 8.74 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 10.2 (0.3H, s), 12.7 (0.3H, br).

#### 実施例57–実施例74

実施例57ないし実施例74の化合物は、実施例56の方法に準じて製造した。

#### 実施例57

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.18 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 3.60 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, dd,  $J=7.3\text{ Hz}$ ,  $5.0\text{ Hz}$ ), 7.19–7.21 (1H, m), 7.42 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.71–7.81 (2H, m), 8.39 (1H, m), 8.75 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 10.2 (0.3H, s), 12.7 (0.3H, br).

#### 実施例58

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.87 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 1.62 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.53 (2H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, dd,  $J=7.3\text{ Hz}$ ,  $5.1\text{ Hz}$ ), 7.22 (1H, m), 7.46 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.71–7.81 (2H, m), 8.38 (1H, m), 8.75 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 10.2 (0.3H, s), 12.6 (0.3H, br).

实施例 5 9

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.42 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 4.37-4.42 (1H, m), 7.05-7.09 (1H, m), 7.21-7.23 (1H, br m), 7.43 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.70-7.81 (2H, m), 8.39 (1H, m), 8.74 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 10.2 (0.2H, s), 12.6 (0.2H, br).

实施例 6 0

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.90 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.26-1.36 (2H, m), 1.54-1.63 (2H, m), 3.57 (2H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, d d d,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 5.0 Hz, 1.0 Hz), 7.20 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.71-7.81 (2H, m), 8.38 (1H, d d,  $J=5.0\text{ Hz}$ , 1.8 Hz), 8.75 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 10.2 (1H, s), 12.6 (1H, br).

实施例 6 1

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.40-1.47 (2H, m), 1.61-1.68 (2H, m), 3.39 (2H, t,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 3.58 (2H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 4.38 (0.3H, m), 7.04-7.09 (1H, m), 7.19-7.22 (1H, m), 7.41-7.47 (1H, m), 7.71-7.82 (2H, m), 8.34-8.39 (1H, m), 8.75 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 10.2 (0.5H, s), 12.6 (0.4H, br).

实施例 6 2

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.34-3.48 (3H, m), 3.59 (2H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 4.43 (2H, m), 7.05-7.09 (1H, m), 7.20 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, d,

$J=6.9\text{ Hz}$ ),  $7.71-7.81$  (2H, m),  $8.38$  (1H, dd,  $J=4.8\text{ Hz}$ ,  $1.6\text{ Hz}$ ),  $8.74$  (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ),  $10.2$  (1H, s),  $12.6$  (1H, br).

### 实施例 6 3

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :  $1.21$  (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ),  $4.16$  (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ),  $4.42$  (2H, s),  $7.07$  (1H, dd,  $J=7.2\text{ Hz}$ ,  $5.1\text{ Hz}$ ),  $7.18-7.21$  (1H, m),  $7.54$  (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ),  $7.75-7.83$  (2H, m),  $8.35-8.38$  (1H, m),  $8.81$  (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ),  $10.2$  (0.5H, s),  $12.7$  (0.4H, br).

### 实施例 6 4

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :  $4.78$  (2H, s),  $7.06$  (1H, ddd,  $J=7.3\text{ Hz}$ ,  $5.0\text{ Hz}$ ,  $1.0\text{ Hz}$ ),  $7.19-7.36$  (6H, m),  $7.50$  (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ),  $7.74-7.80$  (2H, m),  $8.36$  (1H, dd,  $J=4.9\text{ Hz}$ ,  $1.9\text{ Hz}$ ),  $8.77$  (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ),  $10.2$  (0.3H, s),  $12.6$  (0.3H, br).

### 实施例 6 5

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :  $2.94$  (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ),  $3.81$  (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ),  $7.08$  (1H, dd,  $J=7.2\text{ Hz}$ ,  $5.0\text{ Hz}$ ),  $7.15-7.33$  (6H, m),  $7.43$  (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ),  $7.70-7.81$  (2H, m),  $8.37$  (1H, dd,  $J=4.8\text{ Hz}$ ,  $1.4\text{ Hz}$ ),  $8.73$  (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ),  $10.2$  (0.3H, s),  $12.6$  (0.3H, br).

### 实施例 6 6

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ :  $4.61$  (2H, s),  $6.50$  (1H,



t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 6.67 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 6.93–7.09 (4H, m), 7.17–7.22 (1H, m), 7.41–7.71 (2H, m), 7.74–7.80 (2H, m), 8.36 (1H, d,  $J=4.7\text{ Hz}$ ), 8.78 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 10.2 (0.5H, s), 12.6 (0.5H, br).

#### 实施例 6 7

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.62 (2H, s), 6.41–6.46 (3H, m), 6.95 (1H, t,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 5.0Hz), 7.19–7.22 (1H, m), 7.50 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.74–7.80 (2H, m), 8.37 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 8.77 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 10.2 (0.3H, s), 12.6 (0.3H, br).

#### 实施例 6 8

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.91 (2H, s), 7.03 (1H, dt,  $J=6.3\text{ Hz}$ , 1.1Hz), 7.17–7.29 (2H, m), 7.42 (1H, dd,  $J=7.9\text{ Hz}$ , 1.0Hz), 7.52 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.73–7.82 (3H, m), 8.31 (1H, dd,  $J=4.5\text{ Hz}$ , 1.5Hz), 8.44 (1H, dd,  $J=4.5\text{ Hz}$ , 1.8Hz), 8.79 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 10.2 (0.3H, s), 12.6 (0.2H, br).

实施例 6 9

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.81 (2H, s), 7.06 (1H, dd,  $J=7.2\text{ Hz}, 5.0\text{ Hz}$ ), 7.09-7.22 (1H, m), 7.35 (1H, dd,  $J=7.8\text{ Hz}, 4.8\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 7.72-7.80 (3H, m), 8.37 (1H, d,  $J=3.9\text{ Hz}$ ), 8.48 (1H, dd,  $J=4.8\text{ Hz}, 1.6\text{ Hz}$ ), 8.60 (1H, s), 8.76 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 10.2 (0.3H, s), 12.6 (0.3H, br).

实施例 70

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.81 (2H, s), 7.04 (1H, dd,  $J=6.9\text{ Hz}, 5.5\text{ Hz}$ ), 7.18-7.21 (1H, m), 7.33 (2H, d,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.74-7.81 (2H, m), 8.33 (1H, d,  $J=3.9\text{ Hz}$ ), 8.51 (2H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 8.78 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 10.2 (0.4H, s), 12.6 (0.3H, br).

実施例 7 1

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 3.82 (3H, s), 4.85 (2H, s), 7.04 (1H, dd,  $J=6.2\text{ Hz}$ ,  $1.1\text{ Hz}$ ), 7.07-7.21 (1H, m), 7.47 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.74-7.80 (2H, m), 7.92 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.34 (1H, d,  $J=4.0\text{ Hz}$ ), 8.78 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 10.2 (0.2H, s), 12.6 (0.2H, br).

实施例 7 2

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.65-1.68 (1H, br m), 1.82-1.98 (2H, br m), 2.04-2.14 (3H, br m), 4.72-4.76 (1H, br m), 5.61 (1H, dd,  $J=10\text{Hz}$ , 1.2Hz), 5.82-5.86 (1H, m), 7.03-7.06 (1H, br m), 7.21-7.27 (1H, br m), 7.42-7.45 (1H, m), 7.70-7.80 (2H, m), 8.36 (1H, br s), 8.72-8.74 (1H, m), 10.2 (0.4H, br s), 12.4 (0.4H, br).

実施例 7 3

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.93-1.11 (2H, br m), 1.13-1.16 (3H, br m), 1.63-1.74 (6H, br m), 3.42 (2H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 7.08 (1H, dt,  $J=6.2\text{ Hz}$ ,  $1.1\text{ Hz}$ ), 7.19-7.23 (1H, br m), 7.47 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.72-7.82 (2H, m), 8.38 (1H, d,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 8.75 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 10.2 (0.5H, s), 12.7 (0.4H, br).

実施例 7 4

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.28 (4H, m), 2.49 (4H, m), 4.49 (3H, s), 5.76-5.85 (1H, m), 7.04-7.09 (1H, m), 7.17-7.21 (1H, br m), 7.48 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.71-7.80 (2H, m), 8.35 (1H, d,  $J=4.2\text{ Hz}$ ), 8.76 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 10.2 (0.5H, s), 12.6 (0.5H, br).

実施例 7 9

参考例 3 の化合物及び 2-ピリジンカルボニルアジドを用いて実施例 1 の方法に準じて目的化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.06-1.20 (1H, m), 2.30-2.43 (2H, br m), 2.52-2.57 (1H, m), 3.28-3.35 (1H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 4.83 (1H, dd,  $J=10\text{ Hz}$ ,  $5.7\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, dd,  $J=7.2\text{ Hz}$ ,  $5.1\text{ Hz}$ ), 7.28-7.33 (2H, m), 7.46 (1H, t,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 7.76-7.82 (1H, m), 8.29-8.32 (2H, m), 9.95 (1H, s), 11.2 (1H, br).  
mass: 309 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 80

(1) 4-ヒドロキシメチルピコリン酸エチルエステル 2.00 g (11.0 mmol) をジメチルホルムアミド 80 ml に溶解し、イミダゾール 1.88 g (27.0 mmol)、クロロ-tert-ブチルジフェニルシラン 7.60 ml (27.0 mmol) を室温にて加え、同温度で反応液を 2 時間攪拌した。反応液をヘキサン-酢酸エチル (1:1) で希釈し飽和食塩水で洗浄して硫酸マグネシウム乾燥後濾過、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、95:5~70:30) で精製し、無色固体 4.27 g を得た。

(2) (1) で得られた化合物 3.14 g (7.40 mmol) をメタノール 60 ml に溶解し、ヒドラジン 1 水和物 1.80 ml (37.0 mmol) を室温にて加え、同温度で反応液を 12 時間攪拌した。反応液を濃縮し残渣をクロロホルムに溶解した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、有機層を濃縮して油状物を得た。このものは精製を行わずに次の反応に使用した。

(3) (2) で得られた化合物をクロロホルム 10 ml に溶解したところへ 1N 塩酸 22.2 ml (22.2 mmol) を室温にて加えた。この混合物を氷冷し、亜硝酸ナトリウム 1.02 g (14.8 mmol) を同温度で加え、さらに反応液を同温度で 30 分攪拌した。反応液をクロロホルムで抽出し、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後濾過、濾液を濃縮した。得られた残渣に参考例 3 の化合物 0.622 g (3.30 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液を室温にて加え、反応液を 1 晩還流した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-テトラヒドロフラン、10:0~9:1) で精製し淡褐色不定形物 2.03 g を得た。

(4) (3) で得られた化合物 2.03 g (3.30 mmol) をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (1.0M) 6.60 ml (6.60 mmol) を室温で加え、反応液を同温度で 1 時間攪拌した。反応液をテトラヒドロフラン、酢酸エチルで希釈し飽和食塩水で洗浄した。有機層を濃縮し、析出した淡黄色結晶を濾取した。

濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール、100：0～95：5）で精製し黄色結晶を得た。先に濾取した結晶とあわせて目的化合物1.02gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.07–1.20 (1H, m), 2.31–2.44 (2H, m), 2.45–2.58 (1H, m), 3.28–3.35 (1H, m), 3.50–3.60 (1H, m), 4.52 (2H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 4.83 (1H, dd,  $J=10\text{ Hz}$ ,  $5.3\text{ Hz}$ ), 5.47 (1H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 6.99 (1H, d,  $J=4.7\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, s), 7.32 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.23 (1H, d,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 9.96 (1H, s), 11.4 (1H, br).  
mass: 339 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例81

(1) 参考例5の化合物3.50gのテトラヒドロフラン(35ml)溶液にフッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液(1.0M) 7.10ml(7.10mmol)を室温にて加え、反応液を同温度で1時間攪拌した。反応液を濃縮しエーテルで希釈した。水、飽和食塩水で順次洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後、濾過濃縮した。残渣をエーテルで洗浄後、乾燥し目的化合物を無色固体として1.66g得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.02–1.22 (1H, m), 2.26–2.31 (2H, br m), 2.46–2.62 (1H, m), 2.70 (2H, t,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 3.22–3.40 (1H, m), 3.48–3.71 (3H, m), 4.71 (1H, br t), 4.79–4.90 (1H, m), 6.95 (1H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 7.11 (1H, s), 7.30 (1H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, t,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 8.30 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 9.86 (1H, s), 11.4 (1H, br).  
mass: 353 (M+1)<sup>+</sup>.



### 実施例 8 2

(1) 実施例 8 0 の化合物 4 5 m g ( 0 . 1 3 m m o l ) をピリジン 1 m l に溶解し、メタンスルホニルクロリド 4 0  $\mu$  l ( 0 . 5 2 m m o l ) を室温にて加え、反応液を同温度で 1 時間攪拌した。反応液を 1 N 塩酸で酸性にして酢酸エチル、テトラヒドロフランの混合液で抽出した。有機層を 1 N 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後濾過、濾液を濃縮した。残渣をジメチルホルムアミド 1 m l に溶解し、室温にてアジ化ナトリウム 8 5 m g ( 1 . 3 m m o l ) を加え、反応液を 8 0 ° C で 3 0 分攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し飽和食塩水で洗浄した。有機層を分離し濃縮して淡黄色固体 3 5 m g を得た。このものは精製を行わずに次の反応に使用した。

(2) (1) で得られた化合物 3 5 m g をメタノール-テトラヒドロフラン ( 5 : 2 ) 7 m l に溶解し、室温にて 1 0 % パラジウム炭素触媒 5 m g を加えた。容器内を水素置換し、水素気流下室温で反応液を 1 晩攪拌した。反応液をセライトで濾過し濾液を濃縮した。析出した結晶を濾取して淡黄色結晶 1 3 m g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( DMSO- $d_6$  )  $\delta$  : 1 . 0 2 - 1 . 1 0 ( 1 H , m ) , 2 . 2 1 - 2 . 6 0 ( 4 H , m ) , 3 . 4 5 - 3 . 5 2 ( 2 H , m ) , 4 . 0 6 - 4 . 0 9 ( 2 H , m ) , 4 . 7 9 - 4 . 8 5 ( 1 H , m ) , 5 . 1 6 - 5 . 2 0 ( 1 H , m ) , 6 . 9 3 ( 1 H , d , J = 5 . 9 \text{ Hz} ) , 7 . 2 0 ( 1 H , s ) , 7 . 2 6 ( 1 H , d , J = 7 . 6 \text{ Hz} ) , 7 . 3 9 - 7 . 4 5 ( 1 H , m ) , 8 . 1 0 ( 1 H , d , J = 4 . 9 \text{ Hz} ) , 8 . 2 7 ( 1 H , d , J = 7 . 7 \text{ Hz} ) , 1 0 . 3 ( 1 H , b r ) , 1 1 . 7 ( 1 H , b r ) .

m a s s : 3 3 8 ( M + 1 )  $^+$ .

### 実施例 8 3

参考例 9 の化合物 2 6 0 m g をメタノール-テトラヒドロフラン ( 1 : 1 ) 1 0 m l に溶解し、1 0 % パラジウム炭素触媒 2 0 0 m g を室温にて加えた。反応容器内を水素で置換し、反応液を同温度で 1 晩攪拌した。不溶物を濾過し濾液を濃縮して表題化合物 1 0 5 m g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( DMSO- $d_6$  )  $\delta$  : 1 . 0 1 - 1 . 2 2 ( 1 H , m ) , 2 . 2

8-2.40 (3H, br m), 2.62-2.72 (2H, m), 2.80-2.88 (2H, m), 3.18 (2H, s), 3.45-3.60 (2H, m), 4.82 (1H, dd,  $J=9.8\text{ Hz}$ ,  $6.2\text{ Hz}$ ), 6.95 (1H, d,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 7.12 (1H, s), 7.30 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, d,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 8.30 (1H, d,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 9.94 (1H, br), 11.4 (1H, br).  
mass : 352 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 84

(1) 実施例 80 の化合物 1.02 g (3.02 mmol) をジメチルホルムアミド-テトラヒドロフラン (1:8) 90 ml に溶解し、室温にて二酸化マンガンを 3.92 g (45.1 mmol) を加え、反応液を同温度で 6 時間攪拌した。反応液をセライトで濾過した。濾液を濃縮し、析出した結晶を濾取して黄色結晶 0.211 g を得た。

(2) (1) で得られた化合物 34 mg (0.10 mmol) および n-ブチルアミン 22 mg (0.30 mmol) をクロロホルム 5 ml に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 212 mg (1.0 mmol) を室温にて加え、反応液を同温度で 24 時間攪拌した。反応液を 3N 塩酸で中和しクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後濾過、濾液を濃縮した。析出した結晶を濾取して目的化合物 13 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.88 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.08-1.17 (1H, m), 1.28-1.38 (2H, m), 1.42-1.51 (2H, m), 2.31-2.39 (3H, m), 2.47-2.54 (2H, m), 2.59 (2H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 3.50-3.57 (1H, m), 3.81 (2H, s), 4.83 (1H, dd,  $J=11\text{ Hz}$ ,  $5.5\text{ Hz}$ ), 7.09 (1H, d,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 7.31-7.33 (2H, m), 7.47 (1H, t,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, d,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 8.31 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 9.98 (1H, s),

11.2 (1H, br).

mass : 394 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例85-94

実施例85ないし実施例94の化合物は、実施例84に準じて製造した。

#### 実施例85

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.11-1.18 (1H, m), 2.22-2.44 (5H, m), 2.58 (2H, t, J=5.8 Hz), 3.46-3.58 (3H, m), 3.73 (2H, s), 4.51 (1H, t, J=5.4 Hz), 4.84 (1H, dd, J=10 Hz, 5.6 Hz), 7.05 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.26 (1H, s), 7.33 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.48 (1H, t, J=7.9 Hz), 8.24 (1H, d, J=5.3 Hz), 8.34 (1H, d, J=8.2 Hz), 9.93 (1H, s), 11.4 (1H, br).

mass : 382 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例86

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.06-1.20 (1H, m), 2.28-2.43 (2H, m), 2.48-2.60 (1H, m), 3.00 (1H, br), 3.28-3.40 (1H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 3.71 (4H, s), 4.83 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=4.6 Hz), 7.25 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.29-7.39 (6H, m), 7.46 (1H, t, J=7.4 Hz), 8.23 (1H, d, J=5.5 Hz), 8.34 (1H, d, J=7.4 Hz), 9.97 (1H, s), 11.5 (1H, br).

mass : 428 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例87

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.06-1.20 (1H, m), 2.2

9-2.43 (2H, m), 2.49-2.60 (1H, m), 3.32 (2H, s), 3.49 (2H, s), 3.53-3.60 (1H, m), 3.64 (2H, s), 4.83 (1H, dd,  $J=11\text{ Hz}$ ,  $5.6\text{ Hz}$ ), 4.91 (2H, s), 6.51 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 6.99 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.04 (2H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, s), 7.32 (1H, d,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 9.94 (1H, s), 11.5 (1H, br).

mass: 443 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 实施例 88

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.07-1.18 (1H, m), 2.32-2.44 (2H, m), 2.51-2.66 (5H, m), 3.28-3.40 (2H, m), 3.54-3.61 (1H, m), 3.72 (2H, s), 4.82 (3H, s), 6.48 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 6.86 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.03 (1H, d,  $J=5.2\text{ Hz}$ ), 7.24 (1H, s), 7.32 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=5.0\text{ Hz}$ ), 8.34 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 9.94 (1H, s), 11.4 (1H, br).

mass: 457 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 实施例 89

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.12-1.21 (1H, m), 2.33-2.42 (2H, m), 2.50-2.59 (2H, m), 2.90-3.15 (1H, br), 3.51-3.58 (1H, m), 3.70 (2H, s), 3.77 (2H, s), 4.84 (1H, dd,  $J=11\text{ Hz}$ ,  $5.6\text{ Hz}$ ), 7.08 (1H, d,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 7.28-7.46 (4H, m), 7.48 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.57 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.79 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.25 (1H, d,  $J=5.3\text{ Hz}$ ),

8. 34 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 9. 96 (1H, s), 11. 4 (1H, br).

mass : 507 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 实施例 90

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1. 08-1. 15 (1H, m), 2. 30-2. 57 (5H, m), 2. 71-2. 83 (4H, m), 3. 48-3. 55 (1H, m), 3. 71 (2H, s), 4. 78-4. 83 (1H, m), 6. 99 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 7. 23-7. 25 (3H, m), 7. 30 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7. 39 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7. 45 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 7. 71 (2H, d,  $J=7.9$  Hz), 8. 20 (1H, d,  $J=4.9$  Hz), 8. 31 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 9. 91 (1H, s), 11. 4 (1H, br).

mass : 521 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 实施例 91

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1. 05-1. 18 (1H, m), 2. 26-2. 40 (2H, m), 2. 46-2. 60 (2H, m), 3. 00 (1H, br), 3. 50-3. 58 (1H, m), 3. 69 (2H, s), 3. 71 (2H, s), 4. 82 (1H, dd,  $J=10$  Hz, 5. 9 Hz), 7. 05 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 7. 31 (2H, d,  $J=7.5$  Hz), 7. 38 (2H, d,  $J=5.5$  Hz), 7. 46 (1H, t,  $J=7.9$  Hz), 8. 23 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8. 32 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 8. 50 (2H, d,  $J=5.9$  Hz), 9. 95 (1H, s), 11. 4 (1H, br).

mass : 429 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 实施例 92

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1. 03-1. 17 (1H, m), 2. 2

8-2. 40 (3H, m), 2. 47-2. 54 (1H, m), 2. 73 (4H, s), 3. 26-3. 34 (1H, m), 3. 50-3. 58 (1H, m), 3. 70 (2H, s), 4. 80 (1H, dd, J=11Hz, 5. 6Hz), 6. 98 (1H, d, J=5. 5Hz), 7. 23 (2H, d, J=6. 1Hz), 7. 23 (1H, s), 7. 29 (1H, d, J=6. 6Hz), 7. 44 (1H, t, J=7. 8Hz), 8. 19 (1H, d, J=5. 3Hz), 8. 30 (1H, d, J=7. 3Hz), 8. 42 (2H, d, J=5. 9Hz), 9. 91 (1H, s), 11. 4 (1H, br).  
mass 443 (M+1)<sup>+</sup>.

### 実施例 9 3

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1. 05-1. 25 (1H, m), 2. 27-2. 64 (4H, m), 3. 20-3. 41 (3H, m), 3. 49-3. 60 (2H, m), 4. 24 (2H, br m), 4. 84-4. 92 (1H, m), 7. 33-7. 63 (6H, m), 8. 29 (1H, d, J=7. 7Hz), 8. 40 (1H, d, J=5. 5Hz), 9. 08 (1H, s), 9. 85 (2H, br m), 10. 3 (1H, s), 10. 7 (1H, br m).  
mass: 432 (M+1)<sup>+</sup>.

### 実施例 9 4

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0. 99-1. 14 (5H, m), 1. 75-1. 85 (4H, m), 2. 25-2. 38 (3H, m), 2. 47-2. 55 (1H, m), 3. 26-3. 35 (2H, m), 3. 48-3. 57 (1H, m), 3. 71 (2H, s), 4. 44 (1H, d, J=4. 4Hz), 4. 81 (1H, dd, J=10Hz, 5. 6Hz), 7. 02 (1H, d, J=5. 5Hz), 7. 23 (1H, s), 7. 29 (1H, d, J=7. 4Hz), 7. 45 (1H, t, J=7. 7Hz), 8. 19 (1H, d, J=5. 3Hz), 8. 30 (1H, d, J=8. 2Hz), 9. 90 (1H, s), 11. 4 (1H, br).

mass : 436 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 9 5

N-(2-アミノエチル)カルバミド酸tert-ブチルエステルを用いて実施例 9 6 に準じて目的化合物を製造した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.01-1.15 (1H, m), 2.25-2.61 (3H, br m), 2.97-3.03 (2H, br m), 3.14-3.35 (6H, br m), 3.50-3.59 (1H, m), 3.80-4.00 (1H, br m), 4.80-4.86 (1H, m), 7.05 (1H, br d), 7.25-7.34 (2H, m), 7.46 (1H, dd), 8.21-8.30 (4H, m), 9.48 (2H, br), 10.2 (1H, br s), 10.9 (1H, br).

mass : 395 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 9 6

(1) 4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド 844 mg (3.81 mmol) のクロロホルム (9 ml) 溶液を氷冷したところへトリエチルアミン 0.531 ml (3.81 mmol) を加え、反応液を室温にもどした。この溶液 (0.3 ml) を室温にてn-プロピルアミン 10 μl (0.122 mmol) のクロロホルム 0.3 ml 溶液に加え、反応液を同温度で1晩攪拌した。反応混合物を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、19:1) で精製し目的化合物を得た。

(2) (1) で得られた化合物に参考例 7 の化合物 38 mg とトリフェニルホスフィン 29 mg (0.111 mmol) のクロロホルム (0.6 ml) 溶液を室温にて加え、さらに反応液にジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (40%) 0.047 ml (0.108 mmol) を加えて、反応液を室温で3日間攪拌した。反応混合物を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、19:1) で精製した。

(3) (2) で得られた化合物をジメチルホルムアミド 1 ml に溶解し炭酸ナトリウム 35 mg (0.330 mmol) 及びチオフェノール 11  $\mu$ l (0.107 mmol) を室温にて加え、反応液を同温度で 1 日攪拌した。不溶物を濾過し濾液をテトラヒドロフラン 3 ml に溶解し、反応液に 1 N 塩酸 1 ml を室温にて加え、さらに反応液を室温で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し残渣をトルエンで共沸した。ここへメタノール-エーテルを加えて、固化し目的化合物を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.93 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.03-1.17 (1H, m), 1.58-1.70 (2H, m), 2.26-2.40 (2H, br m), 2.55-2.65 (1H, br m), 2.85-2.95 (2H, br m), 2.96-3.03 (2H, m), 3.12-3.22 (2H, br m), 2.28-2.35 (1H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 4.80-4.86 (1H, m), 7.06 (1H, d,  $J=5.2\text{ Hz}$ ), 7.30-7.35 (2H, m), 7.48 (1H, t,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 8.27-8.32 (2H, m), 8.86 (2H, br), 10.4 (1H, br s), 10.9 (1H, br).  
mass: 394 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 97-実施例 98

実施例 97 及び実施例 98 の化合物は、実施例 96 に準じて製造した。

#### 実施例 97

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.89 (3H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 1.01-1.17 (1H, m), 2.26-2.40 (2H, m), 2.52-2.63 (2H, m), 2.26-2.39 (2H, m), 2.50-2.61 (1H, m), 2.88-3.00 (4H, m), 3.10-3.21 (2H, m), 3.26-3.34 (1H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 4.80-4.86 (1H, m), 7.02 (1H, d,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 7.26-7.34 (2H, m), 7.46 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.26-8.30 (2H, m), 8.80 (2H, m), 10.2 (1H, s), 11.



0 (1H, br).

mass : 408 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 98

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.86 (3H, t), 1.00-1.20 (1H, m), 1.21-1.34 (4H, m), 1.54-1.66 (2H, m), 2.26-2.38 (2H, m), 2.40-2.63 (1H, m), 2.85-3.00 (4H, m), 3.08-3.23 (2H, m), 3.26-3.35 (1H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 4.80-4.86 (1H, m), 7.03 (1H, d, J=4.3 Hz), 7.26-7.35 (2H, m), 7.46 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.26-8.30 (2H, m), 8.81 (2H, br m), 10.3 (1H, s), 11.0 (1H, br).  
mass : 422 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 99

グリコールアルデヒドジエチルアセタールを用いて、実施例 96 に準じて製造した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.05-1.15 (1H, m), 2.25-2.40 (3H, m), 2.43-2.63 (1H, m), 2.90-3.37 (6H, m), 3.48-3.60 (1H, m), 4.77-4.85 (1H, m), 6.97-7.02 (1H, m), 7.23-7.34 (2H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 8.23-8.32 (2H, m), 8.66 (0.5H, br m), 9.00-9.23 (1H, br m), 10.1 (1H, s), 11.0 (1H, br).  
mass : 394 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 100

グリシン tert-ブチルエステルを用いて実施例 96 に準じて製造した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.03-1.10 (1H, m), 2.2

3-2.40 (2H, br m), 2.54-2.65 (1H, br m), 2.97-3.05 (2H, br m), 3.17-3.40 (3H, m), 3.50-3.59 (1H, m), 3.94 (2H, br s), 4.81-4.86 (1H, m), 7.03 (1H, d,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 7.28-7.34 (2H, m), 7.46 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.26 (2H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 9.23 (2H, br), 10.4 (1H, br), 10.9 (1H, br).  
mass: 466 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例101-実施例108

実施例101ないし実施例108の化合物は、実施例96に準じて製造した。

#### 実施例101

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.03-1.15 (1H, m), 2.25-2.63 (3H, m), 2.95-3.05 (2H, m), 3.19-3.37 (3H, m), 3.50-3.61 (1H, m), 4.10-4.19 (2H, m), 4.80-4.86 (1H, m), 5.26 (2H, s), 7.00 (1H, d,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 7.28-7.49 (8H, m), 8.26-8.32 (2H, m), 9.37 (2H, br m), 10.2 (1H, s), 10.9 (1H, br).  
mass: 500 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例102

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.03-1.17 (1H, m), 2.26-2.63 (3H, br m), 2.97-3.05 (2H, br m), 3.10-3.21 (2H, br m), 3.26-3.37 (1H, br m), 3.50-3.60 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.06-4.17 (2H, br m), 4.80-4.88 (1H, m), 6.98-7.03 (3H, m), 7.26 (1H, br m), 7.34 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.43-7.50 (3H, m), 8.25-8.30 (2H, m), 9.18 (2H, br m), 10.3 (1H, br s), 10.9 (1H, br).

实施例 103

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.02-1.18 (1H, m), 2.25-2.40 (3H, m), 2.44-2.63 (2H, m), 3.06-3.09 (2H, m), 3.25-3.35 (3H, m), 3.50-3.59 (1H, m), 4.82-4.88 (1H, m), 7.04 (1H, dd,  $J=6.0\text{ Hz}$ ,  $1.1\text{ Hz}$ ), 7.30-7.35 (2H, m), 7.45-7.55 (3H, m), 7.92 (1H, t), 8.28 (2H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 8.67 (1H, m), 9.39 (2H, br m), 10.4 (1H, br m), 10.9 (1H, br).

mass: 443 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 104

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.01-1.15 (1H, m), 2.30-2.40 (3H, m), 2.41-2.56 (1H, m), 2.57-2.64 (1H, m), 3.04-3.11 (2H, m), 3.20-3.36 (3H, m), 3.50-3.59 (1H, m), 4.82-4.87 (1H, m), 7.07 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 7.31-7.35 (2H, m), 7.48 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.83-7.90 (1H, m), 8.25-8.29 (2H, m), 8.46 (1H, d), 8.83 (1H, dd,  $J=5.3\text{ Hz}$ ,  $1.3\text{ Hz}$ ), 8.98 (1H, s), 9.79 (2H, br m), 10.3 (1H, br), 10.9 (1H, br).

mass: 443 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 105

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.03-1.17 (1H, m), 2.26-2.40 (2H, m), 2.50-2.65 (1H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.21-3.37 (3H, m), 3.50-3.61 (1H, m), 4.40-4.45 (2H, m), 4.81-4.89 (1H, m),

7. 05 (1H, d,  $J=4.6$  Hz), 7. 25–7. 35 (2H, m), 7. 46 (1H, t,  $J=8.3$  Hz), 7. 99 (2H, d,  $J=7.4$  Hz), 8. 28 (2H, d,  $J=7.4$  Hz), 8. 86 (2H, d,  $J=6.5$  Hz), 9. 90–10. 0 (2H, m), 10. 3 (1H, s), 10. 9 (1H, br).

mass : 443 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例106

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  : 1. 03–1. 17 (1H, m), 2. 25–2. 37 (2H, m), 2. 40–2. 60 (1H, m), 2. 91–3. 01 (4H, m), 3. 14–3. 35 (5H, m), 3. 49–3. 59 (1H, m), 4. 80–4. 85 (1H, m), 7. 02 (1H, d,  $J=5.3$  Hz), 7. 26–7. 37 (7H, m), 7. 46 (1H, t), 8. 26–8. 29 (2H, m), 8. 94 (2H, br m), 10. 2 (1H, s), 11. 0 (1H, br).

mass : 456 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例107

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  : 1. 03–1. 17 (1H, m), 2. 26–2. 50 (3H, br m), 2. 54–2. 63 (1H, br m), 2. 83 (2H, t), 3. 00 (2H, t), 3. 06–3. 23 (3H, br m), 3. 26–3. 37 (1H, m), 3. 50–3. 58 (1H, m), 4. 80–4. 86 (1H, m), 6. 72 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7. 05 (3H, d,  $J=8.3$  Hz), 7. 28–7. 35 (2H, m), 7. 46 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 8. 26–8. 32 (2H, m), 8. 94 (2H, br m), 10. 3 (1H, s), 11. 0 (1H, br).

mass : 472 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例108

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.05–1.15 (1H, m), 2.26–2.40 (2H, br m), 2.43–2.63 (2H, br m), 2.98–3.06 (2H, m), 3.20–3.43 (6H, br m), 3.50–3.65 (1H, m), 4.81–4.88 (1H, m), 7.03 (1H, d,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 7.30–7.35 (2H, m), 3.45–3.50 (1H, m), 7.95 (2H, d,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 8.28 (2H, d,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 8.86 (2H, d,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 8.72 (2H, br m), 10.2 (1H, s), 10.9 (1H, br).  
mass: 457 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 109

参考例 8 に記載のとおり、目的化合物 80 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.03–1.25 (2H, m), 2.26–2.43 (2H, br m), 2.50–2.65 (1H, m), 2.57 (6H, s), 2.88–3.06 (3H, m), 3.26–3.40 (1H, m), 3.50–3.59 (1H, m), 4.82–4.86 (1H, m), 7.00 (1H, d,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 6.26–6.34 (2H, m), 7.46 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.23 (1H, d,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 8.30 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 10.0 (1H, s), 10.5 (0.5H, br), 11.1 (1H, br).  
mass: 380 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 110

参考例 11 の化合物 30 mg (0.038 mmol) のクロロホルム (1 ml) 溶液に塩化 *n*-ブタノイル 6  $\mu$ l (0.058 mmol) とトリエチルアミン 13  $\mu$ l (0.093 mmol) を室温にて加え、反応液を同温度で 1 時間攪拌した。反応液に塩化 *n*-ブタノイル 6  $\mu$ l (0.058 mmol) とトリエチルアミン 10  $\mu$ l (0.072 mmol) を室温にて加え、反応液を同温度で 10 分攪拌した。反応液に水 1 ml を加え有機層を分離した。有機層を水 1 ml で洗浄

し硫酸マグネシウム乾燥後濾過、濾液を濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン 1 ml に溶解し、反応液に 1 N 塩酸 1 ml を室温にて加えて、反応液を同温度で 15 分攪拌した。反応液を濃縮し、残渣にトリフルオロ酢酸 2 ml を加えて、反応液を室温で 15 分攪拌した。反応液を濃縮し、残渣にメタノール-エーテルを加えて固化し目的化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.80 (3H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 1.03-1.15 (1H, m), 1.42-1.54 (2H, m), 2.00 (2H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 2.25-2.40 (2H, br m), 2.55-2.63 (1H, br m), 2.70-2.78 (2H, br m), 3.28-3.39 (3H, br m), 3.50-3.60 (1H, br q), 4.80-4.86 (1H, m), 7.01 (1H, d,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 7.14 (1H, s), 7.34 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.88 (2H, br m), 8.23 (1H, d,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 10.4 (1H, br), 11.1 (1H, br).  
mass: 422 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例 111-実施例 114

実施例 111 ないし実施例 114 の化合物は、実施例 110 に準じて製造した。

#### 実施例 111

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.00-1.23 (1H, m), 2.26-2.60 (3H, m), 2.70 (2H, br), 3.15 (2H, br), 3.40-3.60 (2H, m), 4.34 (2H, s), 4.80-4.90 (1H, m), 6.97 (1H, d,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 7.15 (1H, s), 7.30 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.40-7.52 (6H, m), 8.23 (1H, d,  $J=4.3\text{ Hz}$ ), 8.30 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.54-8.63 (1H, m), 9.94 (1H, s), 11.4 (1H, br).  
mass: 470 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

实施例 1 1 2

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.00-1.20 (1H, m), 2.26-2.40 (2H, m), 2.41-2.60 (1H, m), 2.83 (2H, brt), 3.15 (1H; s), 3.20-3.40 (1H, m), 3.43-3.57 (2H, m), 4.75-4.86 (1H, m), 6.97 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.15 (1H, s), 7.30 (1H, d,  $J=11\text{ Hz}$ ), 7.40-7.52 (4H, m), 7.80 (2H, d,  $J=10\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 8.30 (1H, d,  $J=11\text{ Hz}$ ), 8.59 (1H, brt), 9.94 (1H, s), 11.4 (1H, br).  
mass: 456 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 1 1 3

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.06-1.20 (1H, m), 2.25-2.41 (2H, m), 2.72 (2H, t), 3.10-3.20 (2H, m), 3.26-3.42 (1H, m), 3.48-3.60 (1H, m), 3.75-3.90 (1H, m), 4.36 (2H, s), 4.80-4.86 (1H, m), 6.99 (1H, d,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 7.13 (1H, s), 7.19-7.40 (7H, m), 7.46 (1H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.23 (1H, d,  $J=3.8\text{ Hz}$ ), 8.28 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 10.0 (1H, s), 11.2 (1H, br).

实施例 1 1 4

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.43-1.60 (1H, m), 2.50-3.00 (3H, brm), 3.03-3.15 (2H, brm), 3.34-3.48 (2H, brm), 3.65-3.80 (1H, brm), 3.85-4.00 (1H, m), 5.17-5.26 (1H, m), 7.31 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, s), 7.72 (1H, dd,  $J=6.8\text{ Hz}, 0.6\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, t), 7.94-8.03 (3H, m),

8. 10–8. 20 (3H, m), 8. 58 (1H, d,  $J=4. 7$  Hz), 8. 70 (1H, d,  $J=8. 1$  Hz), 10. 4 (1H, s), 11. 7 (1H, br).

mass : 492 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 115

実施例 83 の化合物を用いて実施例 96 (1) に準じて目的化合物を製造した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 1. 04–1. 19 (1H, m), 2. 26–2. 41 (2H, m), 2. 48–2. 60 (1H, m), 2. 66–2. 74 (2H, m), 3. 10–3. 20 (2H, m), 3. 28–3. 39 (1H, m), 3. 51–3. 59 (1H, m), 4. 79–4. 82 (1H, m), 6. 90 (1H, d,  $J=4. 6$  Hz), 7. 01 (1H, s), 7. 32 (1H, d,  $J=8. 3$  Hz), 7. 46 (1H, t,  $J=8. 3$  Hz), 7. 97 (2H, d,  $J=9. 2$  Hz), 8. 17 (2H, m), 8. 29–8. 37 (3H, m), 9. 90 (1H, s), 11. 2 (1H, br).

mass : 537 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 116

フェノール及び参考例 7 の化合物を用いて実施例 56 に準じて調製した化合物に対し実施例 124 と同様の操作を行い、目的化合物を製造した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ : 1. 08 (1H, t,  $J=7. 4$  Hz), 2. 25–2. 40 (2H, m), 2. 60–2. 69 (1H, m), 3. 10 (2H, t,  $J=5. 5$  Hz), 3. 25–3. 35 (1H, m), 3. 54 (1H, q,  $J=9. 2$  Hz), 4. 25 (2H, t,  $J=5. 5$  Hz), 4. 80–4. 86 (1H, m), 6. 92 (1H, d,  $J=12$  Hz), 6. 94 (2H, d,  $J=7. 4$  Hz), 7. 20 (1H, d,  $J=5. 5$  Hz), 7. 25–7. 37 (4H, m), 7. 48 (1H, t,  $J=7. 4$  Hz), 8. 23–8. 28 (2H, m), 10. 5–11. 0 (2H, br).

mass : 429 (M+1)<sup>+</sup>.



### 実施例 117

(1) 3-アミノ-5-フェニルピラゾール 544 mg (3.4 mmol) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に水素化ナトリウム 164 mg (4.1 mmol)、ベンジルブロミド 0.45 ml (3.8 mmol) を加え室温で 6 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄後硫酸マグネシウム乾燥し、濾液を濃縮した。残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、4 : 1) で精製し、目的物 509 mg を得た。

(2) (1) で得られた化合物 509 mg (2.0 mmol) のピリジン (5.0 ml) 溶液にクロロギ酸メチル 0.19 ml (2.5 mmol) を加え室温で 2 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウム乾燥し濾液を濃縮した。残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、4 : 1 ~ 2 : 1) で精製し、目的物 450 mg を得た。

(3) (2) で得られた化合物 440 mg (1.4 mmol) のトルエン (5.0 ml) 溶液にトリエチルアミン 0.40 ml (2.9 mmol) を加え 80°C で 10 分間攪拌し、B-クロロカテコールボラン 450 mg (2.9 mmol) を加え同温度で 10 分間攪拌した。参考例 3 の化合物 290 mg (1.5 mmol) を加え同温度で 30 分間攪拌した。B-クロロカテコールボラン 440 mg (2.9 mmol) を加え 100°C で 1 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加えクロロホルムで抽出した。有機層を分離し 1 N 水酸化ナトリウム、飽和食塩水で洗浄後硫酸マグネシウム乾燥し濾液を濃縮した。残差にクロロホルム-エーテルを加え析出した結晶 400 mg を濾取した。

(4) (3) で得られた化合物 400 mg (0.87 mmol) をメタノール-テトラヒドロフラン (1 : 1) 20 ml に溶解した。10%パラジウム炭素触

媒200mgを加え反応容器内を水素置換し50℃で1晩攪拌した。反応液をセライトで濾過し、濾液を濃縮した。残差にエーテル-酢酸エチルを加えて結晶化し、目的化合物220mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.02-1.10 (1H, m), 2.27-2.37 (2H, br m), 2.62-2.67 (1H, br m), 3.26-3.37 (1H, m), 3.48-3.57 (1H, m), 4.75 (1H, dd,  $J=11\text{ Hz}$ ,  $5.7\text{ Hz}$ ), 6.60 (1H, br s), 7.28 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.30-7.48 (4H, m), 7.73 (2H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 9.61 (1H, s), 12.8 (1H, br).

#### 実施例118

(1)  $\alpha$ -シアノ- $o$ -ヨードアセトフェノン3.81g (13.3mmol)、ベンジルヒドラジン2塩酸塩7.80g (40.0mmol)、トリエチルアミン18.0ml (129mmol)及び $n$ -ブタノール50mlの混合物を120℃で1晩攪拌した。反応液を室温に戻した後濃縮し、残渣をエーテルに溶解して水で洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後濾過濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル、5:1~2:1)で精製し、淡黄色結晶2.61gを得た。

(2) (1)で得られた化合物1.23g (3.27mmol)とクロロギ酸 $p$ -ニトロフェニル0.859mg (4.26mmol)、4-ジメチルアミノピリジン1.00g (8.19mmol)、クロロホルム10mlの混合物を室温で30分攪拌した。反応液に参考例3の化合物0.920g (4.96mmol)を加え、反応液を100℃で1晩攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、1N水酸化ナトリウム、1N塩酸、飽和食塩水で順次洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後濾過濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール、98:2~97:3)で精製し黄色固体1.60gを得た。

(3) (2) で得られた化合物 236 mg (0.461 mmol) と酢酸パラジウム 11 mg (0.0490 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン 30 mg (0.0541 mmol) 及び炭酸水素ナトリウム 71 mg (0.845 mmol) をメタノール 4 ml に混合し容器内を一酸化炭素で置換して、反応液を 7 時間還流した。反応液をセライトで濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール、98:2~97:3) で精製し黄色固体 180 mg を得た。

(4) (3) で得られた化合物 40 mg をエタノール 5 ml に溶解した。反応液に水酸化パラジウム 10 mg を室温にて加え容器内を水素で置換し、反応液を 70℃ で 1 晩攪拌した。反応液をセライトで濾過し濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール、10:1) で精製し、目的化合物 8.6 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.03-1.15 (1H, m), 2.25-2.40 (2H, m), 2.62-2.77 (1H, m), 3.43-3.58 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.74-4.78 (1H, m), 6.25 (1H, m), 7.27 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.41-7.74 (5H, m), 8.23-8.26 (1H, m), 8.31 (1H, s), 9.59 (1H, s).

mass: 432 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 119

(1) 実施例 118 (3) で得られた化合物 140 mg (0.268 mmol) をメタノール 3 ml に溶解し、反応液に 1N 水酸化ナトリウム 1.00 ml (1.00 mmol) を室温にて加え、反応液を室温で暫く攪拌した後、さらに 50℃ に加熱して 2 時間攪拌した。反応液を 1N 塩酸で酸性とした後濃縮した。残渣をクロロホルムに溶解し、これを水で洗浄した。水層はさらにクロロホルムで 2 回抽出し、有機層をあわせて硫酸マグネシウム乾燥後濾過濃縮した。残渣にエーテル、クロロホルムを加えて析出した結晶 73 mg を濾取した。

## 【0001】

(2) (1) で得られた化合物 36 mg (0.0699 mmol) をエタノール 4 ml に溶解し、室温にて反応液に水酸化パラジウム 10 mg を加えて容器内を水素で置換し、反応液を 70°C で 1 晩攪拌した。反応液をセライトで濾過し、濾液を濃縮した。残渣にエーテル、クロロホルムを加えて結晶を析出させ目的化合物を 13 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.01–1.14 (1H, m), 2.25–2.34 (2H, m), 2.65–2.68 (1H, m), 3.35–3.53 (2H, m), 4.74 (1H, dd,  $J=10\text{ Hz}$ ,  $5.8\text{ Hz}$ ), 6.34 (1H, br), 7.27 (2H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.43 (2H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, d,  $J=3.8\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 9.59 (1H, s).

mass: 418 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 120

(1)  $\alpha$ -シアノ- $m$ -ヨードアセトフェノンを用いて実施例 118 (1) から (3) と同様の手順に従って調製した化合物に対し、実施例 119 (1) に準じて反応を行い、目的化合物を得た。

(2) (1) で得られた化合物を用いて、実施例 119 (2) に準じて目的化合物を製造した。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.02–1.17 (1H, m), 2.25–2.40 (1H, m), 2.63–2.72 (2H, m), 3.34–3.41 (2H, m), 4.74–4.80 (1H, m), 6.65 (1H, br), 7.28 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, t,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 8.25 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 8.30 (1H, d,  $J=4.3\text{ Hz}$ ), 9.68 (1H, s).

mass : 418 (M+1)<sup>+</sup>.

### 実施例 121

(1) 実施例 120 (1) で得られた化合物 56 mg (0.11 mmol) をジメチルホルムアミド 1.5 ml に溶解し、反応液に室温にて、1、1'-カルボニルジイミダゾール 25 mg (0.15 mmol) を加え、反応液を室温で 30 分攪拌した。室温にて反応液にフェニルエチルアミン 42  $\mu$ l (0.33 mmol) を加え、反応温度を室温から 70°C に加熱して反応液をさらに 10 分攪拌した。反応液を濃縮し残渣を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、10:1) で精製し粗生成物を得た。このものはこのまま次の反応に使用した。

(2) (1) で得られた化合物 51 mg (0.084 mmol) をメタノール-テトラヒドロフラン (2:1) 3 ml に溶解し、反応液に室温にて水酸化パラジウム 51 mg を加えて容器内を水素で置換し、反応液を室温で 1 晩攪拌した。反応液をセライトで濾過した後濾液を濃縮し目的化合物 25 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 1.02-1.10 (1H, m), 2.25-2.36 (2H, m), 2.43-2.56 (1H, m), 2.65 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.87 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.16-3.25 (2H, m), 4.73-4.79 (1H, m), 6.70 (1H, br), 7.16-7.33 (7H, m), 7.44 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.54 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.79 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.87 (1H, d, J=6.3 Hz), 8.19 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.72 (1H, br), 9.69 (1H, br).  
mass : 521 (M+1)<sup>+</sup>.

### 実施例 122

(1) 2-ブロモ-3-ニトロ安息香酸 10.0 g (40.7 mmol)、ピロール-2-カルボキシアルデヒド 7.74 g (81.4 mmol)、トリエチ

ルアミン20.0 ml (143 mmol) 及び塩化チオニル30 ml を用いて参考例2(1)と同様の手順に従い、目的化合物9.07 gを得た。

(2) (1) で得られた化合物9.07 g (28.0 mmol) のテトラヒドロフラン(400 ml) 溶液を $-78^{\circ}\text{C}$ に冷却した。同温度で反応液に水素化ジイソプロピルアルミニウムのトルエン溶液(1.0 M) 33.6 ml (33.6 mmol) を加え、さらに反応液を同温度で2時間攪拌した。反応液に同温度にて飽和塩化アンモニウム水溶液15 ml を加え、室温に戻して反応液を2時間攪拌した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾液を濃縮した。得られた残渣を塩化メチレン200 ml に溶解し、室温にて反応液にクロロtert-ブチルジメチルシラン6.32 g (41.9 mmol) およびイミダゾール3.80 g (55.8 mmol) を加え、反応液を室温で1晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を水200 ml 3回、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-300、ヘキサン-酢酸エチル、10:1~5:1)で精製し、無色油状物9.34 gを得た。

(3) (2) で得られた化合物9.34 g (21.3 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン8.24 g (63.8 mmol) をジメチルホルムアミド200 ml に溶解し、反応容器内を窒素で置換した。室温にて反応液にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム2.46 g (2.13 mmol) を加え、反応液を $130^{\circ}\text{C}$ で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル1 L、水500 ml に加え有機層を分離した。水層をさらに酢酸エチル300 ml で抽出し、有機層を合わせて水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-300、ヘキサン-酢酸エチル、20:1~5:1)で精製し、黄色固体4.73 gを得た。

(4) (3) で得られた化合物4.73 g (13.2 mmol) をメタノール-テトラヒドロフラン(1:1) 400 ml に溶解し、反応液に室温にて10%

パラジウム炭素触媒 500 mg を加えた。反応容器内を水素置換し、反応液を室温で 2 時間攪拌した。反応液をセライトで濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲル C-300、ヘキサン-酢酸エチル、2:1~1:1）で精製した。画分 1（低極性物質）としてピロール体 1.20 g、画分 2（高極性物質）としてピロリジン体 2.40 g を得た。

#### 画分 1（低極性物質）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.14 (6H, s), 0.95 (9H, s), 3.84 (2H, br s), 4.88 (2H, s), 5.98 (1H, d,  $J=3.1\text{ Hz}$ ), 6.09-6.11 (1H, m), 6.78 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.02 (1H, t,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 7.14 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ).

#### 画分 2（高極性物質）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.02 (6H, s), 0.74 (9H, s), 1.60-1.70 (1H, m), 2.15-2.23 (1H, m), 2.42-2.50 (2H, m), 3.68 (2H, br s), 3.95-4.02 (2H, m), 4.36 (1H, dd,  $J=10\text{ Hz}$ ,  $5.2\text{ Hz}$ ), 4.63 (1H, dd,  $J=12\text{ Hz}$ ,  $5.5\text{ Hz}$ ), 6.80 (1H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 7.20-7.24 (2H, m).

(5) (4) で得られた画分 2（高極性物質）、2.40 g (7.23 mmol) を用いて実施例 1 と同様の手順に従い黄色固体 2.71 g を得た。

(6) (5) で得られた化合物 2.71 g (6.00 mmol) をメタノール-テトラヒドロフラン (1:1) 200 ml に懸濁し、反応液に室温にて 2 N 塩酸 10 ml を加えて、さらに反応液を同温度で 6 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトルエンで 2 回共沸脱水した。得られた粗生成物をヘキサン-酢酸エチル-テトラヒドロフランから再結晶し、目的化合物 1.85 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.27–1.40 (1H, m), 1.72–1.78 (1H, m), 2.20–2.27 (1H, m), 2.40–2.50 (1H, m), 2.53–2.62 (1H, m), 3.59 (1H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 3.85–3.93 (1H, m), 4.90 (1H, dd,  $J=8.0\text{ Hz}$ ,  $5.5\text{ Hz}$ ), 5.97 (1H, br), 7.17–7.22 (1H, m), 7.33 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.18 (1H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 8.30 (1H, d,  $J=4.0\text{ Hz}$ ), 10.6 (1H, br), 11.0 (1H, br).  
mass: 339 (M+1)<sup>+</sup>.

### 実施例 123

(1) 実施例 131 (1) で得られた化合物 4.50 g (13.4 mmol) を用いて実施例 122 (2) と同様の手順に従い黄色固体 3.94 g を得た。

(2) (1) で得られた化合物 3.94 g (8.47 mmol) を用いて実施例 122 (3) (4) と同様の手順に従い、画分 1 (低極性物質) 238 mg 及び画分 2 (高極性物質) 1.14 g を得た。

画分 1 (低極性物質) :

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>-CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 0.08 (3H, s), 0.11 (3H, s), 0.93 (9H, s), 1.51 (3H, d,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 3.84 (2H, br), 5.26 (1H, m), 5.96 (1H, d,  $J=3.3\text{ Hz}$ ), 6.10 (1H, dd,  $J=3.1\text{ Hz}$ ,  $1.0\text{ Hz}$ ), 6.78 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.01 (1H, t,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 7.13 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ).

画分 2 (高極性物質) :

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.07 (3H, s), 0.11 (3H, s),



0.85–0.95 (1H, m), 0.92 (9H, s), 1.24–1.35 (2H, m), 1.52 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 1.52–1.55 (1H, m), 5.27 (1H, q), 6.28 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.07 (1H, d,  $J=3.6$  Hz), 7.31 (1H, dd,  $J=8.5$  Hz, 7.3 Hz), 7.92 (1H, dd,  $J=7.3$  Hz, 1.0 Hz), 8.28 (1H, dd,  $J=8.5$  Hz, 1.0 Hz).

(3) (2) で得られた画分2 (高極性物質)、300 mg (0.87 mmol) を用いて実施例1と同様の手順に従い黄色固体389 mgを得た。

(4) (3) で得られた化合物200 mg (0.429 mmol) を用いて参考例7と同様の手順に従い目的化合物92 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.80–0.95 (1H, m), 1.14 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 1.17–1.28 (1H, m), 2.25–2.40 (2H, m), 3.70–3.74 (1H, m), 3.80–3.90 (1H, m), 4.78–4.85 (2H, m), 7.06 (1H, dd,  $J=7.2$  Hz, 5.0 Hz), 7.33 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 7.46 (1H, t,  $J=7.9$  Hz), 7.76–7.82 (1H, m), 8.26–8.30 (2H, m), 9.90 (1H, s), 11.0 (1H, br).

#### 実施例124

実施例128(5)で得られた画分2 (高極性物質) 14 mg をメタノール-テトラヒドロフラン (1:1) 2 ml に溶解し、室温にて反応液に1N塩酸1.0 ml を加えて、反応液を同温度で30分攪拌した。反応液を飽和重曹水で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウム乾燥後濾過、濾液を濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィ (酢酸エチル-メタノール、30:1) で精製し目的化合物を4.1 mg および実施例127の化合物を3.8 mg 得た。 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.92–1.09 (1H, m), 1.18 (2H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.60–1.74 (1H, br), 2.6

8-2.76 (1H, m), 2.80-3.00 (1H, m), 3.28 (1H, dd,  $J=11\text{ Hz}$ ,  $9.0\text{ Hz}$ ), 3.63 (1H, dd,  $J=11\text{ Hz}$ ,  $8.5\text{ Hz}$ ), 4.87 (1H, dd,  $J=11\text{ Hz}$ ,  $5.2\text{ Hz}$ ), 6.97 (1H, d,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 6.99-7.05 (1H, m), 7.45-7.60 (2H, m), 7.68-7.76 (1H, m), 8.19-8.23 (1H, m), 8.32 (1H, dd,  $J=7.7\text{ Hz}$ ,  $1.3\text{ Hz}$ ), 8.94 (1H, br), 12.00 (1H, br).  
mass: 323 (M+1)<sup>+</sup>.

### 実施例125

(1) 実施例128(1)の化合物12.3g (38.2mmol)をテトラヒドロフラン150mlに溶解し、反応液を $-78^{\circ}\text{C}$ に冷却した。反応液に同温度で水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液(1.0M)46.0ml (46.0mmol)を加え、そのまま反応液を15分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液25mlを加えて室温に戻した。反応液に硫酸マグネシウムを加えて濾過し、濾液を濃縮した。残渣をクロロホルム150mlに溶解し、イミダゾール5.20g (81.1mmol)およびクロトリイソプロピルシラン9.40ml (43.9mmol)を室温にて加えて容器内を窒素置換し、反応液を室温で12時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を硫酸マグネシウム乾燥後濾過、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル、10:1)で精製し、黄色固体17.2gを得た。

(2) (1)で得られた化合物17.2g (15.6mmol)を用いて参考例2の(2)に準じて反応を行い黄色固体を4.90g得た。

(3) (2)で得られた化合物4.90g (12.2mmol)をテトラヒドロフラン70mlに溶解し、反応液に室温にて6N塩酸20mlを加えて、反応液を同温度にて1時間攪拌した。1N水酸化ナトリウムで反応液を塩基性にし、

酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウム乾燥後濾過、濾液を濃縮した。析出した結晶を濾取しヘキサン-酢酸エチルで洗浄、乾燥後黄色固体2.94gを得た。

(4) (3) で得られた化合物180mg (0.73mmol) をメタノール5.0ml およびテトラヒドロフラン16ml に溶解し、トリエチルアミン0.20ml、10%パラジウム炭素触媒100mg を加え、水素気流下50℃で1時間攪拌した。反応液をセライトで濾過し、濾液を濃縮して無色固体163mgを得た。

(5) (4) で得られた化合物163mg (0.75mmol) と2-ピリジンカルボニルアジド107mg (0.72mmol) を用いて実施例1に準じて目的化合物7mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.03-1.10 (1H, m), 3.02-3.21 (1H, m), 3.30-3.65 (4H, m), 3.87-3.89 (1H, m), 4.95-5.02 (1H, m), 7.06-8.45 (7H, m), 9.02 (1H, br), 11.9 (1H, br).

mass: 339 (M+1)<sup>+</sup>.

### 実施例126

(1) 実施例125の化合物85mg (0.251mmol) 及びトリフェニルホスフィン132mg (0.503mmol) のテトラヒドロフラン(6ml) 溶液に、ジフェニルリン酸アジド0.140ml (0.650mmol) 及びジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液(40%) 0.220ml (0.505mmol) を室温にて加え、反応液を同温度で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄して、有機層を硫酸マグネシウム乾燥後濾過、濾液を濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール、10:1)で精製した。エーテルを加えて結晶24mgを得た。

(2)(1)で得られた化合物 24 mg をメタノール-テトラヒドロフラン(1 : 1) 2 ml に溶解し、室温にて反応液に 10%パラジウム炭素触媒 10 mg を加えた。容器内を水素置換し、水素気流下、反応液を室温で原料が消失するまで攪拌した。反応液をセライトで濾過し、濾液を濃縮した。残渣にエーテルを加えて結晶化した。この結晶を濾取して酢酸エチル、クロロホルムで洗浄後、乾燥し目的化合物 4.6 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.97-1.10 (1H, m), 2.72-2.82 (1H, m), 2.87-3.00 (2H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.30-3.60 (2H, m), 4.96-5.01 (1H, m), 7.03-7.14 (1H, m), 7.31-7.34 (1H, m), 7.40-7.50 (2H, m), 7.77-7.83 (1H, m), 8.16 (2H, br), 8.26 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.37 (1H, d,  $J=4.0\text{ Hz}$ ), 10.1 (1H, s), 11.2 (1H, br).  
mass : 338 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 127

目的化合物は、実施例 124 の製造反応において得られた。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.45 (2H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 1.55-1.70 (1H, br), 2.08-2.19 (1H, m), 2.48-2.68 (1H, m), 2.88-3.02 (1H, m), 3.41-3.53 (1H, m), 3.66-3.80 (1H, m), 4.96 (1H, d,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 6.92 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 6.99-7.05 (1H, m), 7.46-7.60 (2H, m), 7.72-7.77 (1H, m), 8.20-8.23 (1H, m), 8.32-8.37 (1H, m), 8.66 (1H, br), 12.00 (1H, br).  
mass : 323 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 128

(1) ピロール-3-カルボキシアルデヒドを用いて参考例 2 の (1) と同様

の操作を行い目的物を得た。

(2) (1) で得られた化合物 139 mg (0.433 mmol) を用いて実施例 122 の (2) と同様の手順に従い目的化合物を得た。

(3) (2) で得られた化合物を用いて参考例 2 の (2) と同様の手順に従い位置異性体との 2 : 1 の混合物を得た。

(4) (3) で得られた化合物を用いて実施例 122 の (4) と同様の手順に従い精製混合物を得た。このまま次の反応に使用した。

(5) (4) で得られた精製混合物 22 mg と 2-ピリジンカルボニルアジド 26 mg (0.17 mmol) を用いて実施例 1 と同様の手順に従った。反応液を濃縮し、残渣を薄層クロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、1 : 2) で精製して、画分 1 (低極性物質) および画分 2 (高極性物質) を得た。

(6) (5) で得られた画分 1 (低極性物質) 11 mg をメタノール-テトラヒドロフラン (1 : 5) 1.2 ml に溶解し、室温にて反応液に 1 N 塩酸 1.0 ml を加えて、反応液を同温度で攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈して、飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を硫酸マグネシウム乾燥後濾過、濾液を濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、10 : 1) で精製し、目的化合物 3.1 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (acetone- $d_6$ )  $\delta$  : 1.29 (1H, br), 2.52-2.61 (2H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.29-3.41 (1H, m), 3.54-3.70 (2H, m), 5.08 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 7.05-7.12 (1H, m), 7.23 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.32-7.36 (1H, m), 7.45 (1H, t,  $J=7.7$  Hz), 7.78-7.87 (1H, m), 8.36-8.42 (2H, m), 8.96 (1H, br), 11.9 (1H, br).

### 実施例 129

(1) 参考例 2 (2) で得られた化合物 100 mg (0.467 mmol) のメタノール (15 ml) 溶液に室温にて鉄粉 200 mg (3.58 mmol)、6 N 塩酸 0.500 ml (3.00 mmol) を加え、反応液を室温で 30 分攪拌した。反応液を酢酸エチル 200 ml で希釈し、飽和重曹水 100 ml、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を硫酸マグネシウム乾燥後、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲル C-300、ヘキサン-酢酸エチル、5:1) で精製し、淡緑色固体 71 mg を得た。

#### 【0001】

(2) (1) で得られた化合物 50 mg を用いて実施例 1 と同様の手順に従い目的化合物 65 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 6.34 (1H, t,  $J=3.1\text{ Hz}$ ), 6.65 (1H, d,  $J=3.1\text{ Hz}$ ), 7.08 (1H, dd,  $J=6.7\text{ Hz}$ ,  $5.6\text{ Hz}$ ), 7.24-7.29 (3H, m), 7.38 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.77-7.83 (1H, m), 8.27 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 8.31 (1H, dd,  $J=5.1\text{ Hz}$ ,  $1.1\text{ Hz}$ ), 10.1 (1H, br s), 11.0 (1H, br).

### 実施例 130

実施例 122 (4) で得られた画分 1 (低極性物質)、300 mg (0.91 mmol) を用いて実施例 122 (5) (6) と同様の手順に従い目的化合物 216 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.60 (2H, s), 5.65 (1H, br), 6.20 (1H, s), 6.68 (1H, s), 7.14-7.20 (1H, m), 7.25 (1H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 7.35-7.43 (2H, m), 7.94 (1H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, d,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 8.34 (1H, d,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 10.8 (2H, br).

実施例 131

(1) 2-ブロモ-3-ニトロ安息香酸 10.0 g (40.7 mmol)、2-アセチルピロール 8.90 g (81.6 mmol) を用いて参考例 2 (1) と同様の手順に従い黄色固体 9.20 g を得た。

(2) (1) で得られた化合物 2.00 g (5.93 mmol) を用いて参考例 2 (2) と同様の手順に従い、淡緑色固体 941 mg を得た。

(3) (2) で得られた化合物 300 mg (1.17 mmol) を用いて実施例 129 と同様の手順に従い目的化合物 277 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 6.32-6.35 (1H, m), 6.74 (1H, s), 7.07 (1H, dd,  $J=7.2\text{ Hz}, 5.2\text{ Hz}$ ), 7.19 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.40 (1H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, dd,  $J=7.9\text{ Hz}, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.78-7.83 (1H, m), 8.25 (1H, dd,  $J=5.2\text{ Hz}, 1.6\text{ Hz}$ ), 8.47 (1H, dd,  $J=8.0\text{ Hz}, 1.6\text{ Hz}$ ), 10.1 (1H, s), 10.8 (1H, br s), 12.0 (1H, s).

mass: 347 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 132

(1) 実施例 131 (1) で得られた化合物 4.5 g (13.4 mmol) を用いて実施例 122 (2) の手順に従い目的物 3.94 g を得た。

(2) (1) で得られた化合物 3.94 g (8.47 mmol) を用いて実施例 122 (3) (4) と同様の手順に従い画分 1 (低極性物質) 238 mg および画分 2 (高極性物質) 1.14 g を得た。

(3) (2) で得られた画分 1 (低極性物質) 200 mg (0.58 mmol)

を用いて実施例 1 と同様の手順に従い結晶 247 mg を得た。

(4) (3) で得られた化合物 247 mg (0.53 mmol) を用いて参考例 7 と同様の手順に従い目的化合物 85 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.58 (3H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 5.02 (1H, q,  $J=7\text{ Hz}$ ), 6.07 (1H, d,  $J=3\text{ Hz}$ ), 6.55 (1H, d,  $J=3\text{ Hz}$ ), 6.96 (1H, brd,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, t,  $J=5\text{ Hz}$ ), 7.22 (1H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.69–7.75 (1H, m), 8.23–8.27 (2H, m).

### 実施例 133

(1) 実施例 299 の (1) の化合物を 16 mg のエタノール (0.2 ml) 溶液に 1-ブタンチオール 4.2  $\mu\text{l}$  及びナトリウムエトキシド 2.6 mg を加え室温で 15 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を TLC (Merck Art 5744、ヘキサン-酢酸エチル (1:5)) で精製し目的物 8 mg を得た。

(2) (1) の化合物 8 mg のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に 1 N 塩酸 1 ml を加え室温で 15 分攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をエーテル-メタノールで結晶化して、表題化合物である白色固体 4 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  
0.87 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.07–1.24 (1H, m), 1.28–1.40 (2H, m), 1.49 (2H, tt,  $J=7.3, 7.7\text{ Hz}$ ), 2.25–2.58 (5H, m), 2.71–2.88 (4H, m), 3.27–3.34 (1H, m), 3.38–3.82 (1H, m), 4.82 (1H, dd,  $J=5.4, 11\text{ Hz}$ ), 7.03 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, s), 7.32 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 8.28 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 10.1 (1H, br), 11.1 (1H, br).



mass : 425 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 134

(1) 参考例 8 の化合物を用いて実施例 289 の (6) に準じて反応を行い、目的化合物を得た。

(2) (1) の化合物 19 mg、イソプロパノール 15  $\mu$ l 及びトリフェニルホスフィン 50 mg のテトラヒドロフラン (0.2 ml) 溶液を 0°C に冷却し、アゾジカルボン酸ジエチルエステル 82  $\mu$ l を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄して、硫酸マグネシウム乾燥後、濾過、濾液を濃縮した。残渣を TLC (Merck Art 5744、クロロホルム-メタノール (20:1)) で精製し目的物 18 mg を得た。

(3) (2) の化合物 18 mg を用いて、参考例 11 に準じて反応を行った後、実施例 133 の (2) に準じて反応を行い、表題化合物の塩酸塩として白色固体 5 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

1.06-1.20 (1H, m), 1.24 (6H, s x 2), 2.25-2.44 (3H, m), 2.93-2.99 (2H, m), 3.11-3.16 (2H, m), 3.21-3.36 (2H, m), 3.49-3.59 (1H, m), 4.80-4.86 (1H, m), 7.04-7.06 (1H, m), 7.26-7.33 (2H, m), 7.46 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.26-8.29 (2H, m), 8.78 (2H, br), 10.2 (1H, s), 10.9 (1H, br).

mass : 394 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 135-136

実施例 135 及び実施例 136 の化合物は、実施例 134 に準じて製造した。

#### 実施例 135

mass : 420 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 136

mass : 434 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 137

(1) 参考例 8 の化合物及びサリチルアルデヒドの *tert*-ブチルジフェニルシリルエーテルを用い、実施例 84 の (2) に準じて目的化合物を得た。

(2) (1) の化合物を用い、実施例 133 の (2) に準じて表題化合物である白色固体 3 mg を得た。

mass : 696 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 138

(1) 実施例 137 の (1) の化合物を用いて参考例 7 に準じて反応を行い、目的物を得た。

(2) (1) の化合物を用いて実施例 133 の (2) に準じて反応を行い、表題化合物の塩酸塩として白色固体 4 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

1.06-1.24 (1H, m), 2.25-2.48 (2H, m), 2.49-2.63 (1H, m), 2.98-3.03 (2H, m), 3.13-3.27 (2H, m), 3.27-3.35 (1H, m), 3.45-3.79 (1H, m), 4.11-4.14 (2H, m), 4.80-4.85 (1H, m), 6.83-7.01 (3H, m), 7.22-7.38 (3H, m), 7.44-7.49 (1H, m), 8.25-8.29 (2H, m), 8.90 (2H, br), 10.1 (1H, br), 10.2 (1H, br), 11.0 (1H, br).

mass : 458 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 139

(1) 実施例 137 の (1) の化合物 29 mg、ジ t e r t -ブチルジカーボネート ( ( B o c )<sub>2</sub>O ) 16 mg、トリエチルアミン 15  $\mu$  l 及びクロロホルム 0.2 ml の混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を TLC ( M e r c h A r t 5744、クロロホルム-メタノール (20:1) ) で精製し目的物 32 mg を得た。

(2) (1) の化合物 35 mg を用いて参考例 7 に準じて目的物 24 mg を得た。

(3) (2) の化合物 24 mg、1-ブタノール 5  $\mu$  l を用いて、実施例 134 の (2) に準じて目的物 3 mg を得た。

(4) (3) の化合物 8 mg を用いて実施例 133 の (2) に準じて反応を行い、表題化合物の塩酸塩として白色固体 3 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

0.91 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.06-1.24 (1H, m), 1.43 (2H, tt, J=6.6, 7.5 Hz), 1.73 (2H, tt, J=6.6, 6.6 Hz), 2.25-2.59 (3H, m), 2.98-3.05 (2H, m), 3.14-3.24 (2H, m), 3.27-3.35 (1H, m), 3.43-3.65 (1H, m), 4.03 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.15 (2H, brt, J=5.4 Hz), 4.79-4.86 (1H, m), 6.97-7.10 (3H, m), 7.27-7.49 (5H, m), 8.25-8.29 (2H, m), 9.01 (1H, br), 10.1 (1H, br), 10.9 (1H, br).

mass: 514 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 140

(1) 参考例 8 の化合物 30 mg 及び o-アニスアルデヒド 9  $\mu$  l を用い、実

施例 84 の (2) に準じてモノアルキル体 (A) 16 mg 及びジアルキル体 (B) 11 mg を得た。

(2) (1) -A の化合物 16 mg を用いて実施例 133 の (2) に準じて反応を行い、表題化合物の塩酸塩として淡黄色固体 12 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

1.05-1.12 (1H, m), 2.26-2.61 (3H, m), 2.99-3.05 (2H, m), 3.14-3.21 (2H, m), 3.22-3.35 (1H, m), 3.49-3.84 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.13-4.17 (2H, m), 4.81-4.86 (1H, m), 6.98-7.03 (2H, m), 7.10 (1H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 7.27-7.34 (2H, m), 7.40-7.49 (3H, m), 8.26-8.29 (2H, m), 9.01 (2H, br), 10.3 (1H, br), 10.9 (1H, br).

mass : 472 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 141

実施例 140 の (1) -B の化合物 7 mg を用いて実施例 133 の (2) に準じて反応を行い、表題化合物の塩酸塩として淡黄色固体 4 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

1.03-1.10 (1H, m), 2.26-2.81 (3H, m), 3.16-3.40 (4H, m), 3.70 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.43-3.99 (2H, m), 4.29-4.46 (4H, m), 4.81-4.86 (1H, m), 6.90-7.13 (5H, m), 7.27-7.35 (2H, m), 7.42-7.51 (5H, m), 8.22-8.28 (2H, m), 8.93 (1H, br), 10.3 (1H, br), 10.8 (1H, br).

mass : 592 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 142

(1) 実施例164の(3)の化合物30mgをアセトニトリル-塩化メチレン(3:1)0.4mlに溶解し、反応容器内を窒素置換した後、(Boc)<sub>2</sub>O0.12ml、ニトロエタン25 $\mu$ l及び4-ジメチルアミノピリジン4mgを加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、濾過、濾液を濃縮した。残渣をTLC(Merck Art 5744、クロロホルム-メタノール(30:1))で精製し、付加体32mgを得た。このものについてHPLCでジアステレオマーを分割し、R<sub>t</sub>=9.64分(CHIRALPAK AD(ダイセル化学工業(株)、0.46 $\phi$ x25cm)、ヘキサン-エタノール(20:80)、1.0ml/min)の分画(A)12mg及びR<sub>t</sub>=14.58分の分画(B)13mgを得た。

(2) (1)-A及び(1)-Bの化合物についてそれぞれ実施例133の(2)に準じて、(1)-Aから実施例142の化合物として淡黄色粉末を、(1)-Bから実施例143の化合物として淡黄色粉末を得た。

mass : 392 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例143

実施例142の化合物のジアステレオマーとして、実施例143の化合物を得た。

mass : 392 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例144-147

実施例144ないし実施例147は、実施例142に準じて製造した。

#### 実施例144

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

1.18 (3H, t, J=7.5Hz), 1.16-1.44 (1H, m), 2.40 (2H, q, J=7.5Hz), 2.36-2.44 (2H, m), 2.57-2.65 (1H, m), 2.87 (1H, dd, J=7.2, 17Hz),

3. 42-3. 53 (2H, m), 3. 73-3. 82 (1H, m), 4. 80 (1H, dd, J=5. 7, 11Hz), 5. 54 (1H, dd, J=7. 2, 11Hz), 6. 97 (1H, d, J=9. 0Hz), 6. 98 (1H, br), 7. 56-7. 57 (2H, m), 8. 20 (1H, d, J=5. 1Hz), 8. 37 (1H, d, J=7. 2Hz), 9. 05 (1H, br), 11. 9 (1H, br).

mass : 406 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例145

mass : 406 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例146

mass : 406 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例147

mass : 406 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例148-151

実施例148ないし実施例151はジアステレオマーの混合物であり、実施例142に準じて製造した。

#### 実施例148

mass : 420 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例149

mass : 420 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例150

mass : 448 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 1 5 1

mass : 448 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 1 5 2 - 1 5 5

実施例 1 5 2 ないし 1 5 5 は単一のジアステレオマーであり、実施例 1 5 6 に準じて製造した。

実施例 1 5 2

mass : 434 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 1 5 3

mass : 434 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 1 5 4

mass : 434 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 1 5 5

mass : 434 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 1 5 6

(1) 実施例 1 6 4 の (3) の化合物 30 mg、1-ピロリンN-オキシド 59 mg 及びクロロホルム 2 ml の混合物を 80°C で 23 時間攪拌した。反応液を室温に戻してクロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後、濾過、濾液を濃縮した。残渣を TLC (Merch Art 5744、クロロホルム-メタノール (20:1)) で精製し、淡黄色油状物 24 mg を得た。

(2) (1) の化合物 6 mg を用い、実施例 1 3 3 の (2) に準じて表題化合物 5 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

1. 22-1. 35 (1H, m), 1. 58-1. 86 (3H, m), 1. 99-2. 17 (2H, m), 2. 35-2. 62 (4H, m), 3. 13-3. 22 (1H, m), 3. 33-3. 49 (2H, m), 3. 72-3. 84 (2H, m), 4. 79 (1H, dd,  $J=5. 7, 11\text{ Hz}$ ), 5. 08 (1H, t,  $J=7. 2\text{ Hz}$ ), 6. 95-7. 01 (2H, m), 7. 47 (1H, t,  $J=7. 5\text{ Hz}$ ), 7. 54 (1H, d,  $J=6. 3\text{ Hz}$ ), 8. 09 (1H, s), 8. 16 (1H, d,  $J=5. 1\text{ Hz}$ ), 8. 32 (1H, d,  $J=6. 6\text{ Hz}$ ), 11. 9 (1H, s).

mass : 420 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 157

実施例 164 の (3) の化合物の光学異性体を用い、実施例 156 に準じて製造した。

mass : 420 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 158

(1) 実施例 164 の (3) の化合物 30 mg 及び 2-(2-ニトロエトキシ)テトラヒドロピラン 53  $\mu$  l を用い、実施例 142 に準じて目的物 39 mg を得た。

(2) (1) の化合物 7 mg を用い、実施例 133 の (2) に準じて表題化合物である淡黄色固体 4 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

1. 22-1. 39 (1H, m), 2. 35-2. 62 (3H, m), 3. 04 (1H, dd,  $J=6. 9, 17\text{ Hz}$ ), 3. 42-3. 82 (3H, m), 4. 47 (1H, d,  $J=14\text{ Hz}$ ), 4. 54 (1H, d,  $J=14\text{ Hz}$ ), 4. 79 (1H, dd,  $J=5. 7, 10\text{ Hz}$ ), 5. 66-5. 73 (1H, m), 6. 85-6. 88 (1H, m), 6. 99 (1H, s), 7. 22-7. 26 (1H, m), 7. 48 (1H, t,  $J=7. 8\text{ Hz}$ ), 7. 54 (1H, d,



$J = 7.5 \text{ Hz}$ ),  $8.19$  (1H, d,  $J = 5.4 \text{ Hz}$ ),  $8.25 - 8.30$  (1H, m),  $9.16$  (1H, br),  $11.9$  (1H, s).

mass : 408 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 159

実施例 164 の (3) の化合物の光学異性体を用い、実施例 158 に準じて製造した。

mass : 408 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 160

実施例 160 の化合物はジアステレオマーの混合物であり、実施例 156 に準じて製造した。

mass : 478 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 161

実施例 161 の化合物はジアステレオマーの混合物であり、実施例 157 に準じて製造した。

mass : 478 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 162

実施例 164 の (2) -B の化合物を用い、実施例 164 の (3) から (5) に準じて反応を行い実施例 162 の化合物として淡黄色不定形物質 7 mg 及び実施例 163 の化合物として淡黄色不定形物質 9 mg を得た。

mass : 468 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 163

実施例 162 の化合物のジアステレオマーとして、実施例 163 の化合物を得た。

mass : 468 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 164

(1) 参考例 6 の化合物 3.08 g を HPLC で光学分割を行い、 $R_t = 14.54$  分 (CHIRALCEL OD (ダイセル化学工業 (株)、 $0.46 \phi \times 25$  cm)、ヘキサシ-イソプロパノール (60:40)、 $0.4 \text{ ml/min}$ ) の分画 (A) 1.37 g 及び  $R_t = 25.58$  分の分画 (B) 1.21 g を得た。

(2) (1) - A 15.6 g 及び (1) - B 15.9 g について、それぞれ参考例 7 に準じて反応を行い、(2) - A として無色不定形物質 11.0 g 及び (2) - B として無色不定形物質 10.9 g を得た。

(3) (2) - A の化合物 727 mg を用い、実施例 299 の (1) に準じて無色不定形物質 606 mg を得た。

(4) (3) の化合物 606 mg を用い、実施例 300 の (1) に準じて目的物 712 mg を得た。このものについて HPLC を用いてジアステレオマーを分割し、 $R_t = 22.58$  分 (CHIRALPAK AD (ダイセル化学工業 (株)、 $0.46 \phi \times 25$  cm)、エタノール、 $0.5 \text{ ml/min}$ ) の分画 (A) 360 mg 及び  $R_t = 38.84$  分の分画 (B) 329 mg を得た。

(5) (4) - A 及び (4) - B について実施例 133 の (2) に準じて反応を行い、(4) - A から実施例 164 の化合物として淡黄色不定形物質 291 mg を、(4) - B から実施例 165 の化合物として淡黄色不定形物質 235 mg を得た。

mass : 468 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例 165

実施例 164 の化合物のジアステレオマーとして、実施例 165 の化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

1. 24–1. 31 (1H, m), 1. 82–1. 99 (1H, m), 2. 30–2. 45 (3H, m), 2. 58–2. 74 (3H, m), 2. 82 (1H, dt,  $J=5. 4, 9\text{Hz}$ ), 2. 90 (1H, t,  $J=8. 7\text{Hz}$ ), 3. 29–3. 34 (1H, m), 3. 41–3. 50 (1H, m), 3. 62–3. 81 (3H, m), 6. 79 (1H, dd,  $J=6, 11\text{Hz}$ ), 6. 80 (1H, s), 6. 95 (1H, d,  $J=5. 1\text{Hz}$ ), 7. 23–7. 36 (5H, m), 7. 45 (1H, t,  $J=7. 2\text{Hz}$ ), 7. 53 (1H, d,  $J=7. 5\text{Hz}$ ), 8. 09 (1H, d,  $J=5. 4\text{Hz}$ ), 8. 25 (1H, s), 8. 33 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 12. 0 (1H, s).

mass : 468 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

実施例166–169

実施例166ないし169は、実施例183に準じて製造した。

実施例166

mass : 392 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

実施例167

mass : 392 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

実施例168

mass : 392 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

実施例169

mass : 392 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

実施例170

実施例162の化合物を用い、実施例171に準じて製造した。

mass : 478 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

実施例 171

実施例 164 の化合物を 291 mg、(Boc)<sub>2</sub>O 2.86 ml、20%水酸化パラジウム-炭素触媒 150 mg、酢酸エチル 30 ml 及びメタノール 5 ml の混合物を水素気流下で 60°C、15.5 時間攪拌した。反応液をセライトで濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲル C-300、ヘキサン-酢酸エチル（1:1~1:5））で精製し、表題化合物として無色不定形物質 183 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

1.22-1.44 (1H, m), 1.49 (9H, s), 1.96-2.04 (1H, m), 2.27-2.47 (3H, m), 2.58-2.64 (1H, m), 3.30-3.34 (2H, m), 3.41-3.49 (2H, m), 3.57-3.89 (3H, m), 4.79 (1H, dd, J=5.7, 11 Hz), 6.81 (1H, s), 6.88 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.46-7.57 (2H, m), 8.15 (1H, d, J=5.1 Hz), 8.34 (1H, d, J=6.9 Hz), 8.76 (0.5H, br), 8.88 (0.5H, br), 12.0 (1H, br).

mass: 478 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 172

実施例 165 の化合物を用い、実施例 171 に準じて製造した。

mass: 478 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 173

実施例 163 の化合物を用い、実施例 171 に準じて製造した。

mass: 478 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 174

実施例 170 の化合物を 25 mg 及び 4N 塩酸-ジオキサン 6 ml の混合物を

室温で15分攪拌した。反応液を濃縮後、乾燥し、表題化合物として白色固体17mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )

1.07–1.14 (1H, m), 1.89–1.97 (1H, m), 2.25–2.41 (3H, m), 2.42–2.58 (1H, m), 3.04–3.79 (7H, m), 4.80–4.86 (1H, m), 7.09–7.11 (1H, m), 7.31–7.34 (2H, m), 7.47 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.26–8.29 (2H, m), 9.16 (2H, br), 10.1 (1H, s), 10.9 (1H, br).

mass : 378 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例175

実施例173の化合物を用い、実施例174に準じて製造した。

mass : 378 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例176

実施例171の化合物を用い、実施例174に準じて製造した。

mass : 378 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例177

実施例172の化合物を用い、実施例174に準じて製造した。

mass : 378 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例178

実施例174の化合物のラセミ体の塩酸塩を5mg及びtert-ブチル N-(2-オキシエチル)カーバメート8mgを用い、実施例84の(2)に準じて表題化合物5mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

1.22–1.42 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.82–1.89

(1H, m), 2.29–2.49 (3H, m), 2.51–2.80 (4H, m), 2.81–2.98 (2H, m), 3.22–3.34 (3H, m), 3.41–3.49 (1H, m), 3.71–3.81 (1H, m), 4.79 (1H, dd,  $J=5.4, 11\text{ Hz}$ ), 5.04 (1H, br), 6.82 (1H, s), 6.93 (1H, d,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 8.30 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.48 (1H, br), 12.0 (1H, br).

mass : 521 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 179–182

実施例 179 ないし実施例 182 の化合物は、実施例 183 に準じて製造した。

#### 実施例 179

mass : 460 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 180

mass : 460 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 181

mass : 460 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 182

mass : 460 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 183

実施例 177 の化合物 7 mg 及びブチルアルデヒド 7  $\mu\text{l}$  を用い、実施例 178 に準じて表題化合物である淡黄色油状物 7 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

0.93 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.25–1.43 (3H, m), 1.

5.2 (2H, quintet,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 1.71–1.91 (1H, m), 2.32–2.66 (8H, m), 2.75 (1H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 2.96 (1H, t,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 3.30–3.35 (1H, m), 3.42–3.48 (1H, m), 3.72–3.82 (1H, m), 4.79 (1H, dd,  $J=5.4, 11\text{ Hz}$ ), 6.80 (1H, br), 6.96 (1H, d,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 8.34 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.38 (1H, br), 12.0 (1H, br).

mass : 434 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 184–190

実施例 184 ないし実施例 190 の化合物は、実施例 183 に準じて製造した。

#### 実施例 184

mass : 434 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 185

mass : 434 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 186

mass : 434 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 187

mass : 561 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 188

mass : 561 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 189

mass : 561 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 190

mass : 561 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 191

実施例 187 の化合物を用い、実施例 193 に準じて製造した。

mass : 461 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 192

実施例 188 の化合物を用い、実施例 193 に準じて製造した。

mass : 461 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 193

実施例 189 の化合物を 6 mg 用い、実施例 133 の (2) に準じて表題化合物の塩酸塩である黄色固体 4 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

1.04-1.11 (1H, m), 1.65-2.03 (3H, m), 2.19-2.59 (9H, m), 3.13-3.34 (3H, m), 3.36-4.03 (6H, m), 4.84 (1H, dd, J=5.4, 10Hz), 7.33 (1H, d, J=7.2Hz), 7.47 (1H, t, J=7.8Hz), 7.16-7.55 (2H, m), 8.26 (1H, d, J=7.8Hz), 8.31 (1H, d, J=5.4Hz), 9.52 (1H, br), 10.3 (1H, brd, J=10Hz), 10.8 (1H, br), 11.7 (1H, br).

mass : 461 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 194

実施例 190 の化合物を用い、実施例 193 に準じて製造した。

mass : 461 (M+1)<sup>+</sup>.



実施例 195 - 210

実施例 195 ないし実施例 210 の化合物は、実施例 183 に準じて製造した。

実施例 195

m a s s : 4 8 8 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 196

m a s s : 4 8 8 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 197

m a s s : 4 8 8 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 198

m a s s : 4 8 8 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 199

m a s s : 5 0 4 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 200

m a s s : 5 0 4 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 201

m a s s : 5 0 4 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 202

m a s s : 5 0 4 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 203

m a s s : 4 9 4 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 204

mass : 494 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 205

mass : 494 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 206

mass : 494 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 207

mass : 551 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 208

mass : 551 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 209

mass : 551 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 210

mass : 551 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 211-240

実施例 211 ないし実施例 240 の化合物は、実施例 178 に準じて製造した。

実施例 211

mass : 434 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 212

mass : 448 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 2 1 3

m a s s : 4 8 2 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 2 1 4

m a s s : 4 6 2 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 2 1 5

m a s s : 4 2 0 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 2 1 6

m a s s : 5 1 8 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 2 1 7

m a s s : 5 1 8 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 2 1 8

m a s s : 4 4 8 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 2 1 9

m a s s : 4 4 6 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 2 2 0

m a s s : 4 7 4 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 2 2 1

m a s s : 4 2 0 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 2 2 2

mass : 462 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 2 2 3

mass : 507 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 2 2 4

mass : 512 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 2 2 5

mass : 512 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 2 2 6

mass : 484 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 2 2 7

mass : 458 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 2 2 8

mass : 504 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 2 2 9

mass : 450 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 2 3 0

mass : 432 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 2 3 1

mass : 519 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 2 3 2

mass : 4 5 7 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 2 3 3

mass : 4 7 1 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 2 3 4

mass : 4 6 9 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 2 3 5

mass : 4 6 9 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 2 3 6

mass : 4 6 9 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 2 3 7

mass : 4 5 2 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 2 3 8

mass : 4 7 2 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 2 3 9

mass : 4 5 8 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 2 4 0

mass : 5 2 2 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 2 4 1

実施例 1 7 8 の化合物を 4 mg を用い、実施例 1 3 3 の (2) に準じて反応を

行い、表題化合物の塩酸塩として4 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

1. 14–1. 28 (1H, m), 1. 51–1. 76 (1H, m), 2. 30–2. 48 (3H, m), 2. 62–2. 75 (2H, m), 3. 42–3. 76 (10H, m), 4. 95 (1H, dd,  $J=5. 7, 11\text{Hz}$ ), 7. 55 (1H, br), 7. 57–7. 59 (3H, m), 8. 04–8. 07 (1H, m), 8. 30 (1H, d,  $J=6. 6\text{Hz}$ ).

mass : 421 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例242–247

実施例242ないし実施例247の化合物は、実施例178に準じて製造した。

#### 実施例242

mass : 500 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例243

mass : 514 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例244

mass : 514 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例245

mass : 486 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例246

mass : 472 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例247

mass : 484 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

実施例 248

実施例 249 に準じて製造した。

mass : 496 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 249

実施例 174 の化合物のラセミ体の塩酸塩 5 mg をアセトン-水 (2:1) (0.3 ml) に溶解し、酢酸ナトリウム 4 mg を加えて 0 °C に冷却し、塩化 2, 6-ジクロロベンゾイル 2 μl を加えて 4 時間攪拌した。反応液に水を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄して硫酸マグネシウム乾燥後、濾過、濾液を濃縮した。残渣を TLC (Merch Art 5744、クロロホルム-メタノール (20:1)) で精製し、表題化合物として白色固体 5 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

1. 21-1. 36 (1H, m), 2. 06-2. 18 (1H, m), 2. 33-2. 64 (4H, m), 3. 24-4. 03 (6H, m), 4. 21-4. 27 (1H, m), 4. 74-4. 83 (1H, m), 6. 74 (0. 5H, s), 6. 82 (0. 5H, s), 6. 88 (0. 5H, d, J=5. 7 Hz), 6. 94 (0. 5H, d, J=5. 7 Hz), 7. 23-7. 38 (3H, m), 7. 45-7. 77 (2H, m), 8. 16 (1H, dd, J=5. 4, 12 Hz), 8. 31 (1H, t, J=8. 4 Hz), 8. 53 (1H, s), 11. 8 (0. 5H, s), 11. 9 (0. 5H, s).

mass : 550 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 250-253

実施例 250 ないし実施例 253 の化合物は、実施例 249 に準じて製造した。

実施例 250

mass : 488 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 251

mass : 483 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 252

mass : 483 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 253

mass : 483 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 254

(1) 実施例 264 の (1) の化合物 3.8 g 及びエノールトリフラート (1-ベンジル-4-ピペリドン、リチウムジイソプロピルアミド、N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド及びテトラヒドロフランから通常の方法に従って調整した) 2.8 g を用いて実施例 264 の (3) の方法に準じて褐色油状物 1.9 g を得た。

(2) (1) の化合物 1.9 g を用いて実施例 80 (2)、(3) の方法に準じて、白色固体 230 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

1.28 (1H, m), 2.20-2.80 (7H, m), 3.22 (1H, d, J=2.6 Hz), 3.45 (1H, m), 3.67 (2H, s), 3.78 (1H, m), 4.79 (1H, dd, J=5.6, 11 Hz), 6.36 (1H, br), 6.88 (1H, s), 7.00 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.20-7.50 (6H, m), 7.50 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.10 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.35 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.86 (1H, s), 12.0 (1H, br).

mass : 480 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 255

実施例 254 の化合物 160 mg を用いて参考例 3 に準じて反応を行い、白色



固体52mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

1.32 (1H, m), 1.70-2.00 (4H, m), 2.03 (2H, m),  
2.25-2.80 (4H, m) 3.08 (2H, m), 3.49 (1H, m),  
3.60 (2H, s), 3.81 (1H, m), 4.82 (1H, dd,  $J=5.6, 11\text{Hz}$ ),  
6.72 (1H, s), 6.92 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ),  
7.20-7.50 (5H, m), 7.49 (1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ),  
7.55 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, s, ), 8.15 (1H,  
d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 8.40 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 12.0 (1  
H, br) .

mass : 482 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例256

1-ベンジル-3-ピペリドンを用いて実施例254に準じて反応を行い、白色固体52mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

1.30 (1H, m), 2.20-2.80 (7H, m), 3.35 (1H, d,  
 $J=2.0\text{Hz}$ ), 3.48 (1H, m), 3.72 (2H, s), 3.76 (1  
H, m), 4.81 (1H, dd,  $J=5.7, 11\text{Hz}$ ), 6.44 (1H,  
m), 6.78 (1H, s), 6.95 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.2  
0-7.40 (5H, m), 7.49 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.53  
(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.  
35 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 8.52 (1H, s), 12.0 (1H,  
br) .

mass : 480 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例257

実施例256の化合物を30mg用いて参考例3に準じて反応を行い、白色固体12mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

1. 20–1. 40 (1H, m), 1. 60–2. 20 (5H, m), 2. 20–2. 70 (3H, m), 2. 80–3. 00 (3H, m), 3. 45 (1H, m), 3. 55 (2H, s), 3. 75 (1H, m), 4. 78 (1H, dd,  $J=5. 6, 11\text{ Hz}$ ), 6. 71 (1H, s), 6. 87 (1H, d,  $J=5. 2\text{ Hz}$ ), 7. 10–7. 40 (5H, m), 7. 47 (1H, t,  $J=7. 5\text{ Hz}$ ), 7. 54 (1H, d,  $J=7. 9\text{ Hz}$ ), 8. 08 (1H, d,  $J=5. 2\text{ Hz}$ ), 8. 12 (1H, s), 8. 34 (1H, d,  $J=5. 2\text{ Hz}$ ), 12. 0 (1H, br).

mass : 482 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例 258

実施例 256 の化合物を 180 mg 用いて実施例 260 に準じて、黄色固体 17 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

1. 25 (1H, m), 2. 20–2. 70 (5H, m), 3. 01 (2H, m), 3. 45 (1H, m), 3. 70 (2H, s), 3. 75 (1H, m), 4. 79 (1H, dd,  $J=5. 6, 11\text{ Hz}$ ), 6. 48 (1H, m), 6. 67 (1H, s), 6. 98 (1H, d,  $J=5. 2\text{ Hz}$ ), 7. 46 (1H, t,  $J=7. 9\text{ Hz}$ ), 7. 52 (1H, s), 7. 58 (1H, d,  $J=7. 9\text{ Hz}$ ), 8. 30 (1H, d,  $J=7. 9\text{ Hz}$ ), 12. 0 (1H, br).

mass : 390 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例 259

実施例 258 の化合物を 20 mg 用いて実施例 261 に準じて白色固体 5 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

1. 25 (1H, m), 2. 20 (3H, s), 2. 30–2. 80 (5H, m), 3. 40–3. 90 (4H, m), 4. 42 (2H, m), 4. 81 (1H, d

d,  $J=5.6, 11\text{ Hz}$ ), 6.50 (1H, m), 5.82 (1H, s), 7.00 (1H, d,  $J=5.2\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, t,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 8.20 (2H, m), 8.35 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 11.9 (1H, br).  
mass : 432 (M+1)<sup>+</sup>.

### 実施例 260

(1) 実施例 254 の化合物を 280 mg、クロロギ酸 1-クロロエチルエステル 100 mg、トリエチルアミン 71 mg 及びクロロホルム 5 ml の混合物を室温で 30 分攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲル C-200、クロロホルム-メタノール (100:0~98:2)) で精製し、295 mg の固体を得た。

(2) (1) の化合物 295 mg をメタノール (5 ml) に溶解し、3 時間還流した。反応液を室温に戻して飽和重曹水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FL60D (富士シリシア株式会社)、クロロホルム-メタノール (100:0~95:5)) で精製し、淡黄色固体 160 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

1.28 (1H, m), 2.40 (3H, m), 2.62 (1H, m), 3.12 (2H, m), 3.45 (1H, m), 3.59 (2H, s), 3.77 (1H, m), 4.80 (1H, dd,  $J=5.6, 11\text{ Hz}$ ), 6.42 (1H, m), 6.81 (1H, s), 7.02 (1H, d,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, s), 7.46 (1H, t,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, s), 8.35 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 12.0 (1H, br).  
mass : 390 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 261

実施例 260 の化合物を 30 mg、塩化アセチル 6.6  $\mu$  l、トリエチルアミン 13  $\mu$  l 及びクロロホルム 3 ml の混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、濾過して、濾液を濃縮した。残渣を TLC (Merck Art 5744、クロロホルム-メタノール (9:1)) で精製し、白色結晶 5 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

1.25 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.20-2.80 (5H, m), 3.40-3.95 (4H, m), 4.35 (2H, m), 4.82 (1H, dd,  $J=5.6, 11\text{ Hz}$ ), 6.40 (1H, m), 6.80 (1H, s), 7.03 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, t,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, t,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 8.20 (2H, m), 8.33 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 11.9 (1H, br).

mass: 432 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 262

実施例 260 の化合物を 20 mg 用いて実施例 84 の (2) に準じて白色固体 3 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

1.05-2.20 (14H, m), 2.20-2.90 (6H, m), 3.22-3.50 (3H, m), 3.70-3.82 (1H, m), 4.78 (1H, dd,  $J=5.8, 11\text{ Hz}$ ), 6.37 (1H, m), 6.77 (1H, s), 7.01 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.12 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 8.32 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 12.0 (1H, s).

mass: 472 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 263

実施例 263 の化合物は、実施例 262 に準じて製造した。

mass : 506 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 264

(1) 4-クロロピリジン-2-カルボン酸メチルエステルの塩酸塩 3 g をジ  
オキサン 140 ml に加え、ヘキサブチルジチン 8.4 g 及びテトラキストリフ  
フェニルホスフィンパラジウムを加えて、窒素気流下、12 時間還流した。反応液  
を室温に戻し、10%フッ化カリウム水溶液を加えて30分攪拌後、エーテルで  
希釈して濾過した。濾液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、濾過  
して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲル C-20  
0、ヘキサン-酢酸エチル (1:0~2:1)) で精製し、無色油状物 0.9 g  
を得た。

(2) (1) の化合物 6.3 g を用いて実施例 80 (2)、(3) の方法に準  
じて、油状物 2.8 g を得た。

(3) (2) の化合物 60 mg、3-ブロモピリジン 47 mg、2-ジシクロ  
ヘキシリホスフィノ) ビフェニル 21 mg、塩化リチウム 9 mg、トリスジベン  
ジリデンジパラジウム 21 mg 及びテトラヒドロフラン 2 ml の混合物を 1 晩還  
流した。反応液に 10%フッ化カリウム水溶液、クロロホルムを加え有機層を分  
離した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、濾過、濃  
縮した。残渣を TLC (Merck Art 5744、クロロホルム-メタノー  
ル (9:1)) で精製し、白色結晶 5 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

1. 10-1.20 (1H, m), 2.33-2.40 (1H, m), 2.40  
-2.78 (2H, m), 3.28-3.33 (1H, m), 3.53 (1H,  
m), 4.84 (1H, m), 7.31 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.4  
3-7.49 (1H, m), 7.56 (1H, dd, J=4.5, 7.7 Hz),  
7.61 (1H, s), 8.10 (1H, dd, J=2.3, 7.7 Hz), 8.

3.0 (1H, d,  $J=7.7$  Hz), 8.41 (1H, d,  $J=5.5$  Hz),  
8.68 (1H, d,  $J=5.5$  Hz), 8.91 (1H, d,  $J=2.3$  Hz),  
10.0 (1H, s), 11.0 (1H, br).

mass : 386 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 265-277

実施例 265 ないし実施例 277 の化合物は、実施例 264 に準じて製造した。

#### 実施例 265

mass : 385 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 266

mass : 423 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 267

mass : 386 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 268

mass : 386 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 269

mass : 392 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 270

mass : 391 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 271

mass : 465 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 272

mass : 435 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 273

mass : 435 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 274

mass : 391 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 275

mass : 389 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 276

mass : 407 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 277

mass : 445 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 278

実施例 82 の化合物を用いて実施例 261 に準じて反応を行い、白色固体 9 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

0.89 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.15 (1H, m), 1.57 (2H, q, J=7.3 Hz), 2.15 (2H, q, J=7.3 Hz), 2.20-2.60 (3H, m), 3.30 (1H, m), 3.55 (1H, m), 4.24 (1H, d, J=6.0 Hz), 4.82 (1H, dd, J=5.6, 11 Hz), 6.92 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.13 (1H, s), 7.46 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.48 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.23 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.30 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.42 (1H, t, J=6.0 Hz), 9.97 (1H, s), 11.3 (1

H, b r) .

m a s s : 4 0 8 (M+1) <sup>+</sup>.

#### 実施例 2 7 9

実施例 8 0 の化合物 3 0 m g 及び塩化ブタノイルをジメチルホルムアミドに溶解し、9 0 °C で 3 0 分攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、濾過、濾液を濃縮した。残渣を TLC (M e r c k A r t 5 7 4 4、クロロホルム-テトラヒドロフラン (7 : 3) ) で精製し、白色結晶 8 m g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

0 . 9 7 (3 H, t, J = 7 . 3 H z) , 1 . 2 5 (1 H, m) , 1 . 7 0 (2 H, q, J = 7 . 3 H z) , 2 . 3 0 - 2 . 6 0 (1 H, m) , 2 . 4 0 (2 H, q, J = 7 . 4 H z) , 2 . 3 0 - 2 . 5 5 (2 H, m) , 2 . 6 0 (1 H, m) , 3 . 4 5 (1 H, m) , 3 . 7 9 (1 H, m) , 4 . 8 0 (1 H, d d, J = 5 . 6 , 1 1 H z) , 5 . 1 3 (2 H, s) , 6 . 8 4 (1 H, s) , 6 . 9 6 (1 H, d, J = 5 . 5 H z) , 7 . 4 9 (1 H, t, J = 7 . 9 H z) , 7 . 5 5 (1 H, d, J = 7 . 9 H z) , 8 . 1 9 (1 H, d, J = 5 . 5 H z) , 8 . 3 1 (1 H, d, J = 7 . 9 H z) , 1 1 . 9 (1 H, b r) .

m a s s : 4 0 9 (M+1) <sup>+</sup>.

#### 実施例 2 8 0

実施例 2 8 0 の化合物は、実施例 2 7 9 に準じて製造した。

m a s s : 4 4 9 (M+1) <sup>+</sup>.

#### 実施例 2 8 1

実施例 2 8 1 の化合物は、実施例 2 7 8 に準じて製造した。

m a s s : 4 4 8 (M+1) <sup>+</sup>.

#### 実施例 2 8 2



1) 2-アミノピリジン-4-カルボン酸 1 g、塩化チオニル 2.8 ml 及びメタノール 36 ml の混合物を 1 晩還流した。反応液を濃縮し、残渣に飽和重曹水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、濾過、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲル C-200、クロロホルム-メタノール（100:0~98:2））で精製し、目的物 1.05 g を得た。

(2) 参考例 3 の化合物 1.8 g、トリクロロ酢酸無水物 0.35 ml、トリエチルアミン 0.2 ml、塩化メチレン 5 ml 及びテトラヒドロフラン 10 ml の混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、濾過、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲル C-200、クロロホルム-テトラヒドロフラン（9:1~8:2））で精製し、褐色無定形物質 2.92 g を得た。

得られた化合物 1.77 g、(1) の化合物 1.05 g、DBU 1 ml 及びジメチルスルホキシド 8 ml の混合物を 100℃で 3 時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄して硫酸マグネシウム乾燥後、濾過、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲル C-200、クロロホルム-メタノール（97:3））で精製し、目的物 1.21 g を得た。

(3) (2) の化合物 300 mg、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 10 ml 及びメタノール 3 ml の混合物を 90℃で 1 時間攪拌した。反応液を 1 N 塩酸で pH 4 にした後、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄して、硫酸マグネシウム乾燥後、濾過、濾液を濃縮した。残渣をクロロホルム-酢酸エチルで洗浄し、白色固体 80 mg を得た。

(4) (3) の化合物 18 mg を用いて実施例 409 の (1) に準じて、表題化合物である白色固体 5 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

0.92 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.13 (1H, m), 1.32 (1H, m), 1.53 (2H, m), 2.20–2.70 (3H, m), 3.20–3.70 (4H, m), 4.85 (1H, dd,  $J=5.6, 11\text{ Hz}$ ), 7.32 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J=5.2\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, t,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, s), 8.30 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 8.43 (1H, d,  $J=5.2\text{ Hz}$ ), 8.70 (1H, t,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 10.1 (1H, s), 10.8 (1H, br).  
mass: 408 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例 283–286

実施例 283 ないし実施例 286 の化合物は、実施例 282 に準じて製造した。

#### 実施例 283

mass: 434 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例 284

mass: 443 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例 285

mass: 443 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例 286

mass: 443 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例 287

(1) イソキノリン-3-カルボン酸 90 mg を用いて参考例 1 に準じて黄色固体 14 mg を得た。

(2) (1) の化合物 14 mg を用いて実施例 79 に準じて表題化合物である

白色固体 13 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

1. 10–1.20 (1H, m), 2. 25–2.50 (2H, m), 2. 58–2.70 (1H, m), 3. 20–3.40 (1H, m), 3. 48–3.62 (1H, m), 4. 83 (1H, dd,  $J=5.6, 10\text{Hz}$ ), 7. 33 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7. 49 (2H, m), 7. 70 (1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7. 87 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 8. 02 (1H, s), 8. 07 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 8. 31 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 9. 18 (1H, s), 9. 70 (1H, br), 9. 90 (1H, s).

mass : 359 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 288

(1) イソキノリン-3-カルボン酸 300 mg、酸化白金 30 mg、4 N 塩酸-ジオキササン 5 ml 及びメタノール 5 ml を混合し、容器内を水素置換して室温で 6 時間攪拌した。反応液をセライトで濾過し、濾液を濃縮して粗生成物 32 mg を得た。

(2) (1) の化合物 130 mg を用いて実施例 287 に準じて表題化合物である白色固体 23 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

1. 00–1.20 (1H, m), 1. 60–1.80 (4H, m), 2. 20–2.70 (7H, m), 3. 20–3.35 (1H, m), 3. 45–3.60 (1H, m), 4. 77 (1H, dd,  $J=5.5, 10\text{Hz}$ ), 6. 95 (1H, s), 7. 28 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7. 43 (1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 8. 00 (1H, s), 8. 29 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 9. 71 (1H, s), 11. 2 (1H, br).

mass : 363 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 289

(1) 4-ピリジンカルボキシアルデヒドのジメチルアセタール15gのテトラヒドロフラン(300ml)溶液を-78℃に冷却し、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.6M)73mlを加えて-78℃から0℃に昇温した。3-ブロモブタノールのtert-ブチルジメチルシリルエーテル25gを加えて0℃で3時間攪拌した。反応液を室温に戻し、飽和重曹水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、濾過、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-200、ヘキサン-酢酸エチル(2:1))で精製し、油状物17gを得た。

(2) (1)の化合物7gを用いて参考例7に準じて油状物3.9gを得た。

(3) (2)の化合物3gを用いて参考例8に準じて褐色油状物7gを得た。

(4) (3)の化合物7g、トリフェニルホスフィン5.8gを水-テトラヒドロフラン(1:10)に加え、50℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FL60D(富士シリシア株式会社)、クロロホルム-メタノール(100:0~98:2))で精製し、褐色油状物2.1gを得た。

(5) (4)の化合物2.1gのクロロホルム(10ml)溶液にギ酸5mlを加え80℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をメタノール(10ml)に溶解したところへ水素化ホウ素ナトリウム7.4gを加え室温で1時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し飽和食塩水で洗浄して硫酸マグネシウム乾燥後、濾過、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(FL60D(富士シリシア株式会社)、クロロホルム-メタノール(100:0~98:2))で精製し、0.57gを得た。

(6) (5)の化合物0.57g、塩化p-ニトロベンゼンスルホン1.7g、ジメチルアミノピリジン0.71g及びクロロホルム5mlの混合物を室

温で2時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄して硫酸マグネシウム乾燥後、濾過、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲルC-200、クロロホルム-メタノール（100：0～98：2））で精製し、目的物0.73gを得た。

(7) (6)の化合物0.73g、二酸化マンガン50mg、30%過酸化水素水5ml及びクロロホルム20mlの混合物を室温で6時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄して硫酸マグネシウム乾燥後、濾過、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲルC-200、クロロホルム-メタノール（100：0～98：2））で精製し、結晶0.78gを得た。

(8) (7)の化合物0.78g、トリエチルアミン0.71ml、トリメチルシリルシアニド0.66ml及びアセトニトリル-クロロホルムの混合物を80℃で3時間攪拌した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲルC-200、クロロホルム-メタノール（100：0～98：2））で精製し、結晶0.71gを得た。

(9) (8)の化合物を用いて参考例4、5に準じて目的物75mgを得た。

(10) (9)の化合物75mgを用いて参考例11に準じて表題化合物である淡黄色固体を18mg、及び実施例292の化合物である黄色固体1.4mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

1.25 (1H, m), 1.60-2.00 (3H, m), 2.20-2.60 (4H, m), 2.64 (1H, m), 3.15 (2H, m), 3.45 (1H, m), 3.78 (1H, m), 4.18 (1H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.80 (1H, dd,  $J=5.6, 11\text{ Hz}$ ), 6.98 (1H, s), 6.99 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, t,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 4.55

(1H, d,  $J=7.9$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.39 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 8.40 (1H, s), 12.0 (1H, br).

mass : 378 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 290

実施例 289 の化合物 7 mg をメタノール 2 ml に溶解し、ホルマリン 50  $\mu$  l を加えて室温で 4 時間攪拌した。反応液にメタノール 3 ml を加え、水素化ホウ素ナトリウム 100 mg を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加えて過剰の試薬を分解した後、飽和重曹水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、濾過、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FL60D (富士シリシア株式会社)、クロロホルム-メタノール (9:1)) で精製し、表題化合物である黄色固体 3 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

1.25 (1H, m), 1.55-2.10 (4H, m), 2.22 (3H, s), 2.20-2.40 (3H, m), 2.65 (1H, m), 3.14 (1H, m), 3.25 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.79 (1H, m), 4.82 (1H, dd,  $J=5.6, 11$  Hz), 6.89 (1H, s), 7.03 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.49 (1H, t,  $J=7.9$  Hz), 7.56 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 8.05 (1H, s), 8.15 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.35 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 12.0 (1H, br).

mass : 392 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 291

実施例 289 の化合物を 7 mg、無水酢酸 6 mg、ジメチルアミノピリジン 5 mg 及びクロロホルム 2 ml の混合物を室温で 1 晩攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄して硫酸マグネシウム乾燥後、濾

過、濾液を濃縮した。残渣をTLC (Merck Art 5744、クロロホルム-メタノール (7:3)) で精製し、表題化合物の固体3mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

1. 25 (1H, m), 1. 80-2. 10 (3H, m), 2. 11 (3H, s),  
2. 20-2. 70 (4H, m), 3. 30-3. 80 (4H, m), 4. 60  
-5. 20 (2H, m), 6. 60-6. 90 (1H, m), 7. 40-7. 6  
0 (2H, m), 8. 00-8. 40 (2H, m), 9. 10 (1H, br),  
11. 9 (1H, br).

### 実施例292

実施例292の化合物は、実施例289の化合物を製造する最終工程において得られた。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

1. 20-1. 60 (3H, m), 2. 10 (2H, m), 2. 40 (2H, m),  
2. 60 (1H, m), 2. 90 (2H, m), 3. 45 (1H, m), 3. 7  
8 (1H, m), 4. 80 (1H, dd,  $J=5. 6, 11\text{Hz}$ ), 7. 10-  
7. 60 (4H, m), 8. 00-8. 40 (3H, m), 11. 8 (1H, br).

mass : 376 (M+1)<sup>+</sup>.

### 実施例293

(1) 実施例80の(3)の化合物9gを用いて参考例6に準じて褐色油状物8.5gを得た。

(2) (1)の化合物8.5gを用いて実施例80の(4)に準じて褐色不定形物質4.7gを得た。

(3) (2)の化合物250mgを用いて実施例84の(1)に準じて目的物210mgを得た。

(4) ジーオートルイルホスホノ酢酸エチルエステル38mgのテトラヒドロフラン(2ml)溶液を-78度に冷却し、(3)の化合物43mgのテトラヒドロフラン(1ml)溶液を加え-78℃で2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて室温に戻した。クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄して硫酸マグネシウム乾燥後、濾過、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-200、クロロホルム-メタノール(100:0~97:3))次いでTLC(Merck Art 5744、クロロホルム-テトラヒドロフラン(9:1))で精製し、無色油状物40mgを得た。

(5) (4)の化合物40mg、6N塩酸及びテトラヒドロフラン5mlの混合物を室温で15分攪拌した。反応液をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄して硫酸マグネシウム乾燥後、濾過、濾液を濃縮して表題化合物である無色固体を19mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

1. 15 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1. 09-1. 15 (1H, m), 2. 30-3. 38 (2H, m), 2. 48-2. 56 (1H, m), 3. 20-3. 31 (1H, m), 3. 51-3. 55 (1H, m), 4. 11 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4. 79-4. 85 (1H, m), 6. 23 (1H, d,  $J=13\text{ Hz}$ ), 7. 04 (2H, m), 7. 30-7. 32 (2H, m), 7. 46 (1H, t,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 8. 28-8. 30 (2H, m), 9. 99 (1H, s), 11. 0 (1H, br).

mass : 407 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 294

(1) ジエチルホスホノ酢酸エチルエステル22mgのテトラヒドロフラン(2ml)溶液を氷冷し、水素化ナトリウム4mgを加えて30分攪拌した。実施例293の(3)の化合物43mgのテトラヒドロフラン(1ml)溶液を加えて



2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて室温に戻し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、濾過、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲルC-200、クロロホルム-メタノール（100：0～97：3））で精製して白色固体42mgを得た。

(2) (1)の化合物42mgを用いて実施例293の(5)に準じて表題化合物である白色固体21mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

1.00-1.20 (1H, m), 1.28 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.20-2.40 (2H, m), 2.40-2.60 (1H, m), 3.20-3.40 (1H, m), 3.45-3.60 (1H, m), 4.23 (1H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.84 (1H, m), 6.78 (1H, d,  $J=16\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.40-7.50 (3H, m), 7.57 (1H, d,  $J=16\text{ Hz}$ ), 8.30 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 8.36 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 10.0 (1H, s), 10.8 (1H, br).

mass : 407 (M+1)<sup>+</sup>.

### 実施例295

実施例294の(1)の化合物50mgのクロロホルム(5ml)溶液に塩化亜鉛27mg及び水素化ホウ素ナトリウム7mgを加え、3時間還流した。実施例290と同様の後処理を行い、表題化合物である白色固体32mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

1.00-1.20 (1H, m), 2.20-2.60 (3H, m), 3.20-3.60 (2H, m), 4.17 (2H, m), 4.84 (1H, dd,  $J=5.6, 11\text{ Hz}$ ), 5.04 (1H, t,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 6.53 (1H, d,  $J=16\text{ Hz}$ ), 6.66 (1H, d,  $J=16\text{ Hz}$ ), 7.15 (1H, d,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 7.22 (1H, s), 7.31 (1H, d,  $J=7.$

9 Hz), 7.47 (1H, t, J=7.9 Hz), 8.24 (1H, d, J=5.3 Hz), 8.32 (1H, d, J=7.9 Hz), 9.94 (1H, s), 11.3 (1H, br).

mass: 365 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 296

実施例 294 の (1) の化合物 30 mg のメタノール (10 ml) 溶液に塩化銅 (I) 10 mg 及び水素化ホウ素ナトリウム 4 mg を加え原料が消失するまで攪拌した。実施例 290 と同様の後処理を行い、表題化合物である白色固体 13 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

1.05-1.25 (1H, m), 1.15 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.20-2.60 (3H, m), 2.64 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.83 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.20-3.40 (1H, m), 3.45-3.60 (1H, m), 4.04 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.81 (1H, m), 6.96 (1H, d, J=5.3 Hz), 7.11 (1H, s), 7.30 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.45 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.19 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.30 (1H, d, J=7.9 Hz), 9.90 (1H, s), 12.3 (1H, br).

mass: 409 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 297

実施例 293 の化合物 60 mg をクロロホルム 30 ml に溶解し、水素化ジイソプロピルアルミニウムのトルエン溶液 (1.0 M) を 0.9 ml 加えて -30 ~ -20 °C で 30 分攪拌した。実施例 290 と同様の後処理を行い、表題化合物である白色固体 17 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

1.25 (1H, m), 2.20-2.70 (3H, m), 3.30 (1H, m), 3.53 (1H, m), 4.15-4.40 (2H, m), 4.81 (1H, d

d,  $J=5.6, 11\text{ Hz}$ ), 5.00 (1H, m), 6.00 (1H, m), 6.38 (1H, m), 6.89 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 7.12 (1H, s), 7.31 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, t,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 8.28 (2H, m), 9.90 (1H, s), 11.1 (1H, br).

mass : 365 (M+1)<sup>+</sup>.

### 実施例 298

実施例 294 の化合物を 40 mg、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 5 ml、テトラヒドロフラン 2 ml 及びメタノール 2 ml の混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加えて pH 3 としてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、濾過、濾液を濃縮した。残渣を TLC (Merch Art 5744、クロロホルム-メタノール (9:1)) で精製した後、再結晶を行い、表題化合物の白色固体 22 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

1.00-1.20 (1H, m), 2.20-2.60 (3H, m), 3.15 (1H, m), 3.45-3.60 (1H, m), 4.82 (1H, m), 6.68 (1H, d,  $J=16\text{ Hz}$ ), 7.20-7.60 (5H, m), 8.28 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 8.35 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 10.2 (1H, s), 10.9 (1H, br), 12.8 (1H, br).

mass : 379 (M+1)<sup>+</sup>.

### 実施例 299

(1) 実施例 7 の化合物 727 mg、DBU 1.496 ml 及びテトラヒドロフラン 10 ml の混合物を 0°C に冷却し、塩化メタンスルホニル 0.310 ml のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を加えて室温で 11 時間攪拌した。反応液に水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、濾過、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲル C-200、ヘキサン-酢酸エチル (1:1~0:1))

で精製し、無色不定形物質 606 mg を得た。

(2) 実施例 133 の (2) に準じて表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

1. 07-1. 14 (1H, m), 2. 29-2. 57 (3H, m), 3. 24-3. 88 (2H, m), 4. 79-4. 85 (1H, m), 5. 58 (1H, d,  $J=11\text{ Hz}$ ), 6. 08 (1H, d,  $J=18\text{ Hz}$ ), 6. 74 (1H, dd,  $J=11, 18\text{ Hz}$ ), 7. 22-7. 24 (1H, m), 7. 29-7. 34 (2H, m), 7. 47 (1H, t,  $J=7. 5\text{ Hz}$ ), 8. 22-8. 27 (2H, m), 10. 1 (1H, s), 11. 0 (1H, br).

mass : 335 (M+1)<sup>+</sup>.

### 実施例 300

(1) 実施例 294 の (1) の化合物 80 mg の塩化メチレン (5 ml) 溶液を氷冷し、トリフルオロ酢酸 274 mg 及び N-(メトキシメチル)-N-トリメチルシリルメチル) ベンジルアミン 190 mg を加え 3 時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、濾過、濾液を濃縮した。残渣を TLC (Merck Art 5744、クロロホルム-メタノール (9:1)) で精製した後、再結晶を行い、淡黄色油状物 91 mg を得た。

(2) (1) の化合物 91 mg を用いて実施例 293 の (5) に準じて表題化合物である白色固体 50 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

1. 24 (1H, m), 1. 24 (3H, t,  $H=7. 4\text{ Hz}$ ), 2. 20-2. 75 (3H, m), 2. 80 (1H, m), 2. 95 (1H, m), 3. 05 (1H, m), 3. 19 (1H, m), 3. 45 (1H, m), 3. 60-3. 90 (4H, m), 4. 18 (2H, q,  $J=7. 4\text{ Hz}$ ), 4. 78 (1H, dd,  $J=5. 6, 11\text{ Hz}$ ), 6. 93 (1H, s), 7. 03 (1H, d,  $J=5.$

6 Hz), 7.10–7.45 (5H, m), 7.50 (1H, t,  $J=7.9$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 8.13 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 8.37 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 8.82 (1H, s), 12.0 (1H, br).

mass : 540 (M+1)<sup>+</sup>.

### 実施例301

実施例301の化合物は、実施例293の(4)の化合物を用い、実施例300に準じて製造した。

mass : 540 (M+1)<sup>+</sup>.

### 実施例302

実施例300の化合物の30mgのテトラヒドロフラン(3ml)溶液を氷冷し、水素化アルミニウムリチウムのテトラヒドロフラン溶液(2M)56 $\mu$ l及びメタノールのテトラヒドロフラン溶液(1M)0.22mlを加えて室温で30分攪拌した。実施例290と同様の後処理を行い、表題化合物(低極性分画)の白色固体1.2mg及び表題化合物のジアステレオマーである実施例303の化合物(高極性分画)の白色固体2.3mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

1.25 (1H, m), 2.20–2.60 (3H, m), 3.30–4.40 (12H, m), 4.78 (1H, m), 6.60–7.00 (2H, m), 7.20–7.80 (7H, m), 8.10–8.40 (2H, m), 11.8 (1H, br).

mass : 498 (M+1)<sup>+</sup>.

### 実施例303

実施例303の化合物は、実施例302のジアステレオマーとして得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

1.25 (1H, m), 2.00–2.70 (3H, m), 2.80–4.40

(1.2 H, m), 4.78 (1 H, m), 6.75 (1 H, s), 6.98 (1 H, d,  $J=5.4$  Hz), 7.20–7.70 (7 H, m), 8.10 (1 H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.28 (1 H, d,  $J=7.9$  Hz), 11.8 (1 H, br).

mass : 498 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例304

実施例304の化合物は、実施例301の化合物を用い、実施例303に準じて製造した。

mass : 498 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例305

(1) 実施例293の(4)の化合物50 mg、イソプレン34 mg及びトルエン3 mlの混合物を封管中で120°Cで1晩反応させた。反応液を濃縮し、残渣をTLC (Merck Art 5744、クロロホルム–メタノール(9:1))で精製し、付加体52 mgを得た。

(2) (1)の化合物について実施例293の(5)に準じて反応を行い、表題化合物である白色固体18 mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

1.03 (3 H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.25 (1 H, m), 1.68 (s), 1.72 (s), 1.68–1.72 (3 H), 2.00–3.20 (9 H, m), 3.42 (1 H, m), 3.78 (1 H, m), 3.98 (2 H, q,  $J=7.3$  Hz), 4.80 (1 H, dd,  $J=5.6, 11$  Hz), 5.49 (1 H, m), 6.84 (2 H, m), 7.46 (1 H, d,  $J=7.9$  Hz), 7.55 (1 H, d,  $J=7.9$  Hz), 8.10 (1 H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.40 (1 H, d,  $J=7.9$  Hz), 9.25 (1 H, s), 12.0 (1 H, br).

mass : 475 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 306

(1) 実施例 3 の化合物及び塩化 4-ニトロベンゾイルを用いて実施例 261 に準じて黄色固体を得た。

(2) (1) の化合物 22.1 g を HPLC (CHIRALPAK AD、ヘキサソール-エタノール (1:1~1:4)) で光学分割して、 $R_t = 22$  分の化合物 (A) を 11.2 g 及び  $R_t = 30$  分の化合物 (B) 10.1 g を得た。

(3) (2) -A の化合物 10 g、6 N 塩酸 30 ml 及び酢酸 30 ml の混合物を 80 °C で 3 日間攪拌した。反応液を室温に戻して、飽和重曹水で塩基性とした後クロロホルムで抽出した。有機層を 1 N 水酸化カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後、濾過、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (フコーゲル C-200、クロロホルム-メタノール (100:0~98:2)) で精製した後、エタノールから再結晶を行い、白色固体 3.1 g (98% ee) を得た。

(4) (3) の化合物を用いて実施例 80 に準じて白色固体を得た。

(5) (4) の化合物を用いて実施例 84 に準じて表題化合物 (実施例 91 の化合物の光学活性体) 白色固体を得た。

mass : 429 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 307

実施例 306 の (2) -B の化合物を用いて実施例 306 の (3) から (5) に準じて表題化合物である白色固体を得た。

mass : 429 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 308

実施例 308 の化合物は、実施例 306 に準じて製造した。

mass : 429 (M+1) <sup>+</sup>.

#### 実施例 309

実施例 309 の化合物は、実施例 307 に準じて製造した。

mass : 429 (M+1) <sup>+</sup>.

#### 実施例 310

実施例 310 の化合物は、実施例 307 に準じて製造した。

mass : 469 (M+1) <sup>+</sup>.

#### 実施例 311

実施例 311 の化合物は、実施例 306 に準じて製造した。

mass : 429 (M+1) <sup>+</sup>.

#### 実施例 312

実施例 312 の化合物は、実施例 307 に準じて製造した。

mass : 429 (M+1) <sup>+</sup>.

#### 実施例 313

実施例 91 の化合物 51 mg を用いて実施例 290 に準じて白色固体 12 mg を得た。

mass : 429 (M+1) <sup>+</sup>.

#### 実施例 314

(1) シクロペンタノン 504 mg、ピロリジン 498 mg、モレキュラーシーブス 4A 2 g 及びトルエン 30 ml の混合物を室温で 1 晩攪拌した。反応液をセライト濾過して、濾液を濃縮した。残渣をクロロホルム 20 ml に溶解したところへ、1, 2, 4-トリアジン-5-カルボン酸エチルエステルのクロロホル



ム (10 ml) 溶液を加え、室温で30分、45℃で6時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲルC-200、ヘキサン-酢酸エチル (4:1~1:1)) で精製し、黄色油状物734 mgを得た。

(2) (1) の化合物100 mgを用いて参考例5に準じて表題化合物である白色固体101 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

1. 30 (1H, m), 2. 14 (2H, quintet,  $J=7.5\text{ Hz}$ ),  
2. 40 (2H, m), 2. 62 (1H, m), 2. 92 (4H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ),  
3. 42 (1H, m), 3. 75 (1H, m), 4. 79 (1H, dd,  $J=5.6, 11\text{ Hz}$ ),  
6. 68 (1H, s), 7. 48 (1H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ),  
7. 53 (1H, d,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 7. 66 (1H, s),  
8. 03 (1H, s), 8. 33 (1H, d,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 12. 1 (1H, s).

mass : 349 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例315-319

実施例315ないし実施例319の化合物は、実施例314に準じて製造した。

#### 実施例315

mass : 377 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例316

mass : 378 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例317

mass : 454 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例318

mass : 454 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 3 1 9

mass : 450 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 3 2 0

実施例 3 1 9 の化合物を 1 0 0 m g、4 N 塩酸-ジオキサン 5 m l 及びメタノール 3 m l の混合物を室温 3 0 分攪拌した。反応液にトリエチルアミンを加えた後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (FL 6 0 D (富士シリシア株式会社)、クロロホルム-メタノール (1 0 0 : 0 ~ 9 5 : 5)) で精製し、白色固体 7 2 m g を得た。

mass : 350 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 3 2 1

実施例 3 2 0 の化合物を 1 7 m g 及びシクロペンタノン 1 2 m g を用い、実施例 8 4 の (2) に準じて表題化合物を得た。

mass : 418 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 3 2 2

実施例 3 2 2 の化合物は、実施例 3 2 1 に準じて製造した。

mass : 364 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 3 2 3

(1) 実施例 1 6 4 の (2) -A の化合物を用い、参考例 8 に準じて目的物を得た。

(2) (1) の化合物を用い、実施例 1 3 3 の (2) に準じて表題化合物の塩酸塩を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

1. 00-1.23 (1H, m), 2. 20-2.90 (7H, m), 3. 40-3.61 (2H, m), 4. 81 (1H, m), 6. 90-7.51 (4H, m), 8. 08-8.37 (2H, m), 9. 95 (1H, b r s), 11. 4 (1H, b r s).  
m a s s : 3 5 2 (M+1) <sup>+</sup>.

#### 実施例 3 2 4

実施例 1 6 4 の (2) -B の化合物を用い、実施例 3 2 3 に準じて表題化合物の塩酸塩を得た。

m a s s : 3 5 2 (M+1) <sup>+</sup>.

#### 実施例 3 2 5

実施例 1 6 4 の (2) -A の化合物を用い、実施例 1 3 3 の (2) に準じて表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

1. 00-1.21 (1H, m), 2. 25-2.79 (5H, m), 3. 21-3.72 (4H, m), 4. 65-4.90 (2H, m), 6. 90-7.52 (4H, m), 8. 13-8.38 (2H, m), 9. 85 (1H, s), 11. 4 (1H, b r s).

m a s s : 3 5 3 (M+1) <sup>+</sup>.

#### 実施例 3 2 6

実施例 1 6 4 の (2) -B の化合物を用い、実施例 1 3 3 の (2) に準じて表題化合物を得た。

m a s s : 3 5 3 (M+1) <sup>+</sup>.

#### 実施例 3 2 7

(1) 実施例 3 2 3 の (1) の化合物を用い、実施例 9 6 の (1) に準じて目的物を得た。

(2) (1) の化合物を用い、実施例 133 の (2) に準じて表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

1. 01-1. 20 (1H, m), 2. 22-2. 78 (5H, m), 3. 08-3. 20 (2H, m), 3. 32 (1H, m), 3. 55 (1H, m), 4. 81 (1H, m), 6. 85-7. 52 (4H, m), 7. 92-8. 40 (7H, m), 9. 90 (1H, s), 11. 2 (1H, brs).

mass : 538 (M+1)<sup>+</sup>.

### 実施例 328

(1) 実施例 164 の (2) -B の化合物を用い、実施例 323 の (1) に準じて目的物を得た。

(2) (1) の化合物を用い、実施例 327 に準じて表題化合物を得た。

mass : 538 (M+1)<sup>+</sup>.

### 実施例 329

実施例 327 の (1) の化合物及び 1-ブタノールを用い、実施例 96 の (2) 及び (3) に準じて表題化合物の塩酸塩を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

0. 89 (3H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 1. 01-1. 17 (1H, m), 1. 25-1. 41 (2H, m), 1. 52-1. 64 (2H, m), 2. 26-2. 40 (2H, m), 2. 52-2. 63 (1H, m), 2. 85-3. 00 (4H, m), 3. 08-3. 23 (2H, m), 3. 26-3. 35 (1H, m), 3. 50-3. 60 (1H, m), 4. 80-4. 86 (1H, m), 7. 03 (1H, d,  $J=4.3\text{ Hz}$ ), 7. 26-7. 35 (2H, m), 7. 56 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8. 26-8. 30 (2H, m), 8. 81 (2H, m), 10. 3 (1H, s), 11. 0 (1H, brs).

mass : 408 (M+1)<sup>+</sup>.

### 実施例 330

(1) 実施例 328 の (1) の化合物を用い、実施例 327 の (1) に準じて目的物を得た。

(2) (1) の化合物を用い、実施例 329 に準じて表題化合物の塩酸塩を得た。

mass : 408 (M+1)<sup>+</sup>.

### 実施例 331

参考例 8 の化合物及び (R) - 3 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 1, 4 - ジメタンスルホニルオキシブタンを用い、実施例 334 に準じて表題化合物の塩酸塩を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

1. 05 (1H, m), 2. 00 - 2. 75 (5H, m), 3. 05 - 4. 95 (11H, m), 7. 12 - 7. 52 (4H, m), 8. 21 - 8. 80 (4H, m), 10. 5 - 11. 8 (4H, m).

### 実施例 332

実施例 331 の化合物を 15 mg、塩化アセチル 24 μl、トリエチルアミン 92 μl 及びジメチルホルムアミド 0. 5 ml の混合物を室温で 5 分攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を TLC (Merck Art 5713、クロロホルム - メタノール (19 : 1)) で精製し、表題化合物である淡黄色固体 11 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

1. 10 - 1. 30 (1H, m), 1. 65 (1H, m), 1. 90 (3H, s), 2. 22 (1H, m), 2. 40 - 2. 92 (11H, m), 3. 45 (1H, m), 3. 65 (1H, m), 4. 29 (1H, m), 4. 86 (1H, m),

6. 87-7. 00 (2H, m), 7. 39-7. 52 (2H, m), 8. 14-8. 30 (2H, m).

mass : 463 (M+1)<sup>+</sup>.

### 実施例 3 3 3

実施例 3 3 1 の化合物 20 mg を用い、実施例 9 6 の (1) に準じて表題化合物である淡黄色固体 16 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

1. 12 (1H, m), 1. 45 (1H, m), 1. 89 (1H, m), 2. 20-2. 75 (10H, m), 3. 25-3. 75 (4H, m), 4. 75-4. 85 (1H, m), 6. 87-7. 50 (4H, m), 8. 00-8. 43 (6H, m).

### 実施例 3 3 4

(1) 実施例 3 2 3 の (1) の化合物 100 mg、(S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1, 4-ジメタンスルホニルオキシブタン 34 mg、N,N-ジイソプロピルエチルアミン 46 mg 及びジメチルホルムアミド 1 ml の混合物を 80 °C で 1 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、クロロホルムで希釈して飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、濾過、濾液を濃縮した。、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲル C-200、クロロホルム-メタノール (1:0~4:1) にて精製し、エステルを 90 mg 得た。

(2) (1) の化合物 100 mg を用い、実施例 1 3 3 の (2) に準じて表題化合物の塩酸塩である白色固体 50 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

1. 05 (1H, m), 2. 00-2. 75 (5H, m), 3. 05-4. 95 (11H, m), 7. 12-7. 52 (4H, m), 8. 21-8. 80 (4H, m), 10. 5-11. 8 (4H, m).

mass : 421 (M+1)<sup>+</sup>.

### 実施例 335

実施例 164 の (2) -B を用い、参考例 8 に準じて合成した化合物に対し、実施例 334 に準じて反応を行い、表題化合物の塩酸塩を得た。

mass : 421 (M+1)<sup>+</sup>.

### 実施例 336

(1) 2-(N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-メチルピリジン 2.26 g のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液を -78°C に冷却し、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.5 M) 18.2 ml を加え室温に上げた。反応液を -78°C に冷却し、n-ブチルアルデヒド 1.48 ml を加え徐々に室温に上げた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、濾過、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲル C-300、ヘキサン-酢酸エチル (1:0~1:1)) にて精製し、白色固体 1.37 g 得た。

(2) (1) の化合物 1.00 g を用い、参考例 8 の (1) に準じて目的物 700 mg を得た。

(3) (2) の化合物 700 mg、トリフェニルホスフィン 700 mg、水 2 ml 及びテトラヒドロフラン 30 ml の混合物を 30 分攪拌した。反応液を室温に戻し、トルエン及びメタノールを加えて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲル C-300、クロロホルム-メタノール (1:0~4:1)) にて精製し、目的物 600 mg 得た。

(4) (3) の化合物を用い、実施例 96 の (1) に準じて目的物を得た。

(5) (4) の化合物 100 mg 及びエタノールを用い、実施例 96 の (2)

に準じて目的物 105 mg を得た。

(6) (5) の化合物 53 mg を用い、実施例 118 の (2) に準じてウレア体 40 mg を得た。このものを HPLC (CHIRALPAK AD) で分割し、R<sub>t</sub> の小さい順に化合物 A として 19 mg、化合物 B として 19 mg を得た。

(7) (6) - A の化合物 20 mg を用い、実施例 96 の (3) に準じて表題化合物である無色油状物 3.8 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

0.70-1.42 (11H, m), 2.10-2.82 (8H, m), 3.05-3.81 (2H, m), 4.37-4.88 (1H, m), 6.90-6.97 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.28-7.51 (2H, m), 8.15-8.37 (2H, m), 9.88 (1H, s), 11.8 (1H, s).  
mass: 422 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 337

実施例 336 の (6) - B の化合物を用い、実施例 96 の (3) に準じて表題化合物である無色油状物 5.7 mg を得た。

mass: 422 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 338

(1) 参考例 8 の化合物及び 2, 4-ジメトキシベンズアルデヒドを用い、実施例 84 の (2) に準じて目的物を得た。

(2) (1) の化合物及び 1-プロパンスルホニルクロリドを用い、実施例 96 の (1) に準じて目的物を得た。

(3) (2) の化合物のトリフルオロ酢酸溶液を室温で 15 分攪拌した。反応液を濃縮し、残渣にエーテル-メタノールを加えて結晶化し、表題化合物を得た。



mass : 458 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 339

実施例 339 の化合物は、実施例 140 に準じて製造した。

mass : 472 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 340

実施例 340 の化合物は、実施例 138 に準じて製造した。

mass : 458 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 341

(1) *o*-アニシジンを用い参考例 10 に準じて目的化合物を得た。

(2) (1) の化合物を用いて参考例 11 に準じて反応を行った後、粗生成物をメタノールに溶解して 1 N 塩酸で処理した。反応液をセライトで濾過し、濾液を濃縮した。残渣をエーテル-メタノールで固化して、表題化合物である白色固体を得た。

mass : 458 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 342-360

実施例 342 ないし実施例 360 の化合物は、実施例 341 に準じて製造した。

#### 実施例 342

mass : 458 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 343

mass : 419 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 344

mass : 472 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 3 4 5

mass : 485 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 3 4 6

mass : 510 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 3 4 7

mass : 435 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 3 4 8

mass : 436 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 3 4 9

mass : 479. (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 3 5 0

mass : 428 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 3 5 1

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

1.07 (1H, m), 2.25-2.35 (2H, m), 2.58 (1H, m),  
2.93 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.29 (1H, m), 3.53 (1  
H, m), 3.86 (2H, t, J=6.9 Hz), 4.82 (1H, dd, J  
=5.6, 11 Hz), 6.90 (1H, d, J=5.5 Hz), 7.08 (1  
H, s), 7.32 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.46 (1H, t, J=  
7.6 Hz), 7.97 (2H, d, J=8.9 Hz), 8.17 (1H, s),  
8.21 (1H, d, J=5.5 Hz), 8.26 (1H, d, J=7.6 Hz),  
8.35 (2H, d, J=8.9 Hz), 10.3 (1H, br), 11.0 (1

H, b r) , 1 3 . 0 ( 1 H, b r ) .

m a s s : 6 2 0 ( M + 1 ) <sup>+</sup>.

实施例 3 5 2

m a s s : 4 3 0 ( M + 1 ) <sup>+</sup>.

实施例 3 5 3

m a s s : 4 2 9 ( M + 1 ) <sup>+</sup>.

实施例 3 5 4

m a s s : 4 2 9 ( M + 1 ) <sup>+</sup>.

实施例 3 5 5

m a s s : 4 2 9 ( M + 1 ) <sup>+</sup>.

实施例 3 5 6

m a s s : 4 7 9 ( M + 1 ) <sup>+</sup>.

实施例 3 5 7

m a s s : 4 3 0 ( M + 1 ) <sup>+</sup>.

实施例 3 5 8

m a s s : 4 6 8 ( M + 1 ) <sup>+</sup>.

实施例 3 5 9

m a s s : 4 7 9 ( M + 1 ) <sup>+</sup>.

实施例 3 6 0

m a s s : 4 3 0 ( M + 1 ) <sup>+</sup>.

実施例 3 6 1

(1) 6-アミノキノリンを用い、参考例 1 0 及び参考例 1 1 に準じて反応を行い、副生成物としてスルフィド体を得た。

(2) (1) の化合物 6 4 m g を用い、実施例 1 3 3 の (2) に準じて表題化合物である白色固体 2 1 m g を得た。

m a s s : 4 4 5 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 3 6 2

(1) 6-アミノキノリンを用い、参考例 1 0 及び参考例 1 1 に準じて反応を行い、副生成物として塩化物を得た。

(2) (1) の化合物 2 6 m g を用い、実施例 1 3 3 の (2) に準じて表題化合物である白色固体 1 8 m g を得た。

m a s s : 3 7 1 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 3 6 3 - 3 6 4

実施例 3 6 3 及び実施例 3 6 4 は、実施例 3 4 1 に準じて製造した。

実施例 3 6 3

m a s s : 4 7 9 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 3 6 4

m a s s : 4 1 8 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 3 6 5

(1) 4-ヒドロキシベンズアルデヒドの t e r t -ブチルジフェニルシリルエーテルを用い、実施例 1 3 7 の (1) に準じて目的物を得た。

(2) (1) の化合物を用い、実施例 139 に準じて表題化合物の塩酸塩である黄色粉末を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

1. 07-1. 16 (1H, m), 2. 26-2. 61 (3H, m), 2. 80 (3H, s), 2. 83 (3H, s), 3. 00-3. 17 (3H, m), 3. 25-3. 34 (1H, m), 3. 45-3. 56 (3H, m), 4. 11 (2H, t,  $J=4. 2\text{ Hz}$ ), 4. 36 (2H, t,  $J=4. 3\text{ Hz}$ ), 4. 82 (2H, dd,  $J=6. 2, 12\text{ Hz}$ ), 6. 97-7. 07 (3H, m), 7. 25-7. 54 (5H, m), 8. 23-8. 28 (2H, m), 9. 37 (2H, br), 10. 2 (1H, br), 10. 4 (1H, br), 10. 9 (1H, br).

mass : 529 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 366-375

実施例 366 ないし実施例 375 の化合物は、実施例 365 に準じて製造した。

#### 実施例 366

mass : 549 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 367

mass : 555 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 368

mass : 569 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 369

mass : 571 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 370

mass : 549 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 371

mass : 577 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 372

mass : 549 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 373

mass : 577 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 374

mass : 583 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 375

mass : 585 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 376

(1) 2-ピリジンカルボキシアルデヒド 510 mg のベンゼン (20 ml) 溶液にトリフェニルホスホラニリデン酢酸メチルエステル 1.70 g を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (フコーゲル C-300、ヘキササン-酢酸エチル (4:1~3:1)) で精製し、目的物を 621 mg 得た。

(2) (1) の化合物 621 mg を用い、実施例 297 に準じて目的物 252 mg を得た。

(3) (2) の化合物 20 mg を用い、実施例 365 に準じて表題化合物の塩酸塩である黄色固体 24 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

1. 13 (1H, m), 2. 42 (2H, m), 2. 70 (1H, m), 3. 60-3. 82 (2H, m), 3. 37-3. 47 (3H, m), 4. 03 (1H, m), 4. 20-4. 38 (3H, m), 4. 96 (2H, m), 6. 81-8. 72 (16H, m).

### 実施例 377

(1) 3-ヒドロキシベンズアルデヒドの *tert*-ブチルジフェニルシリルエーテルを用い、実施例 137 の (1) に準じて目的物を得た。

(2) (1) の化合物を用い、実施例 139 に準じて表題化合物の塩酸塩である白色固体を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

1. 04 (1H, m), 2. 23-2. 34 (2H, m), 2. 70 (1H, m), 3. 07-3. 20 (4H, m), 3. 28 (1H, m), 3. 51 (1H, m), 4. 16 (2H, m), 4. 84 (1H, dd,  $J=6.4, 10\text{Hz}$ ), 5. 39 (2H, s), 7. 08-7. 20 (2H, m), 7. 28-7. 39 (4H, m), 7. 43-7. 52 (2H, m), 7. 71 (1H, m), 7. 86 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8. 20-8. 28 (2H, m), 8. 77 (1H, m), 9. 64 (2H, br), 10. 7 (1H, br), 11. 1 (1H, br).

mass : 549 (M+1)<sup>+</sup>.

### 実施例 378-387

実施例 378 ないし実施例 387 の化合物は、実施例 377 に準じて製造した。

### 実施例 378

mass : 549 (M+1)<sup>+</sup>.

### 実施例 379

mass : 549 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 380

mass : 577 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 381

mass : 577 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 382

mass : 529 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 383

mass : 585 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 384

mass : 571 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 385

mass : 555 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 386

mass : 569 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 387

mass : 583 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 388

実施例 376 を 19 mg を用い、参考例 3 に準じて表題化合物 14 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

1. 12 (1H, m), 2. 24-2. 41 (3H, m), 2. 70 (1H, m),



3. 32-3. 41 (4H, m), 3. 55-3. 75 (2H, m), 4. 02-4. 32 (5H, m), 4. 92 (3H, m), 6. 88 (2H, m), 7. 22 (2H, m), 7. 30 (1H, m), 7. 40-7. 50 (3H, m), 7. 89 (1H, m), 8. 03 (2H, m), 8. 22 (1H, m), 8. 43 (1H, m), 8. 69 (1H, m).

### 実施例389

(1) 6-アミノニコチン酸1. 01g、水素化リチウムアルミニウム835mg及びテトラヒドロフランの混合物を23時間還流した。反応液を室温に戻し、水840 $\mu$ l、1N水酸化ナトリウム840 $\mu$ l及び水840 $\mu$ lを順次加えてセライトで濾過した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲルC-200、クロロホルム-メタノール（50:1~10:1））で精製し、目的物を223mg得た。

(2) (1)の化合物223mg、tert-ブチルジメチルクロロシラン332mg、イミダゾール244mg及びジメチルホルムアミド5mlの混合物を室温で30分攪拌した。反応液に水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、濾過、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲルC-200、ヘキサン-酢酸エチル（3:2））で精製し、目的物を341mg得た。

(3) (2)の化合物320mgを用い、実施例118の(2)に準じて目的物138mgを得た。

(4) (3)の化合物103mg、酢酸1ml、水1ml及びテトラヒドロフラン1mlの混合物を室温で3日間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をTLC（Merck Art 5744、クロロホルム-メタノール（10:1））で精製し、表題化合物として白色粉末44mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

1. 07 (1H, m), 2. 22-2. 57 (3H, m), 3. 30 (1H, m),  
3. 53 (1H, m), 4. 46 (2H, d,  $J=5.0$  Hz), 4. 82 (1  
H, dd,  $J=5.6, 10$  Hz), 5. 23 (1H, t,  $J=5.0$  Hz),  
7. 25 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7. 31 (1H, dd,  $J=0.9,$   
8. 0 Hz), 7. 46 (1H, t,  $J=8.0$  Hz), 7. 73 (1H, dd,  
 $J=2.3, 8.6$  Hz), 8. 23 (1H, d,  $J=2.3$  Hz), 8. 31  
(1H, dd,  $J=0.9, 8.0$  Hz), 9. 92 (1H, s), 11. 2 (1  
H, br).

mass : 339 (M+1)<sup>+</sup>.

### 実施例390

実施例390の化合物は、実施例498に準じて製造した。

mass : 352 (M+1)<sup>+</sup>.

### 実施例391

(1) 実施例389の化合物を103mg、トリエチルアミン0.6ml及びジメチルスルホキシド3mlの混合物に三酸化硫黄ピリジン錯体265mgを加えて室温で4時間攪拌した。ここへ、三酸化硫黄ピリジン錯体195mgを加えて室温で1時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈して水、飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後、濾過、濾液を濃縮した。得られた粗生成物はそのまま次の反応に用いた。

(2) (1)の化合物36mg及びエチルアミンのメタノール溶液(2.0M)2mlを用い、実施例84の(2)に準じて表題化合物である白色粉末20mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

1. 15 (1H, m), 1. 20 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 2. 32-2.  
38 (2H, m), 2. 53 (1H, m), 3. 00 (2H, q,  $J=7.3$  Hz),  
3. 30 (1H, m), 3. 55 (1H, m), 4. 14 (2H, s),

4. 79 (1H, dd,  $J=5.6, 10\text{Hz}$ ), 7. 33 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7. 46 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7. 48 (1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7. 88 (1H, dd,  $J=2.3, 8.8\text{Hz}$ ), 8. 27 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 8. 36 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 10. 1 (0. 2H, s), 10. 6 (0. 3H, br).

mass : 366 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例392

実施例392の化合物は、実施例391に準じて製造した。

mass : 380 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例393

(1) 2-アミノ-5-ニトロピリジン139mgを用い実施例118の(2)に準じて目的物33mgを得た。

(2) (1)の化合物33mgを用い参考例3に準じて表題化合物である白色粉末26mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

1. 12 (1H, m), 2. 31-2. 45 (3H, m), 2. 55 (1H, m), 3. 53 (1H, m), 4. 77 (1H, dd,  $J=4.5, 10\text{Hz}$ ), 5. 05 (2H, s), 6. 99 (1H, m), 7. 07 (1H, dd,  $J=3.1, 8.8\text{Hz}$ ), 7. 27 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7. 43 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7. 67 (1H, d,  $J=3.1\text{Hz}$ ), 8. 32 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 9. 47 (1H, s).

mass : 324 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例394

(1) 2-アミノ-5-ブロモピリジン643mgを用い実施例118の(2)に準じて目的物989mgを得た。

(2) (1) の化合物 218 mg を用い参考例 6 に準じて目的物 150 mg を得た。

(3) (2) の化合物 30 mg、1-メチルピペラジン 10  $\mu$ l、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) 3 mg、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン 3 mg、2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル 3 mg、ナトリウム tert-ブトキシド 9 mg 及びテトラヒドロフラン 2 ml の混合物を封管中で 100 °C で 2 時間反応させた。反応液を室温に戻し、シリカゲル及びセライトを通して濾過した。濾液を濃縮し、残渣を TLC (Merck Art 5744、クロロホルム-メタノール (10:1)) で精製し、目的化合物 17 mg を得た。

(4) (3) の化合物 17 mg を用い、実施例 133 の (2) に準じて表題化合物の塩酸塩である白色固体 15 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

1.04 (1H, m), 2.23-2.38 (2H, m), 2.58 (1H, m), 2.80 (s), 2.81 (s), 2.80-2.81 (3H), 3.06-3.22 (4H, m), 3.30 (1H, m), 3.48-3.58 (3H, m), 3.75-3.79 (2H, m), 4.83 (1H, dd,  $J=5.6, 10\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, dd,  $J=0.9, 8.1\text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, br d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, dd,  $J=2.7, 9.2\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, dd,  $J=0.9, 8.1\text{ Hz}$ ), 10.1 (1H, br), 10.8 (1H, br).

mass: 407 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 395-397

実施例 395 ないし実施例 397 の化合物は、実施例 394 に準じて製造した。

実施例 395

mass : 366 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 396

mass : 352 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 397

mass : 338 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 398

(1) 2-アミノ-5-ブロモピリジン、トリブチルビニルスズを用いて実施例 429 の (2) に準じて反応を行い、目的物を得た。

(2) (1) の化合物 6 mg を用いて実施例 118 の (2) に準じて表題化合物である白色粉末 2 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

0.80-0.92 (1H, m), 2.35-2.50 (2H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 3.02-3.50 (1H, m), 3.72-3.82 (1H, m), 4.77-4.84 (1H, m), 5.35 (1H, d, J=9.0 Hz), 5.73 (1H, d, J=18 Hz), 6.68 (1H, dd, J=9.0, 18 Hz), 6.72-7.00 (1H, m), 7.45-7.60 (3H, m), 7.80 (1H, m), 8.17 (1H, m), 8.27 (1H, d, J=7.0 Hz), 11.8 (1H, br).

mass : 335 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 399

実施例 398 の化合物 4 mg を用いて参考例 3 に準じて表題化合物である白色粉末 3 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

0.80–0.90 (1H, m), 1.22 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.40–2.50 (2H, m), 2.58–2.65 (1H, m), 2.62 (2H, q,  $J=7.4$  Hz), 3.42–3.50 (1H, m), 3.70–3.82 (1H, m), 4.80 (1H, m), 6.70 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.46 (1H, t,  $J=7.0$  Hz), 7.50–7.60 (2H, m), 8.04 (1H, d), 8.30 (1H, d,  $J=7.4$  Hz), 11.9 (1H, br).

mass : 337 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例400

(1) 2-アセトアミノピリジン-4-カルボン酸メチルエステル19mg、過ヨウ素酸ナトリウム7mg、ヨウ素12mg、水25 $\mu$ l及び酢酸0.12mlを混合したところへ濃硫酸を1滴加えて85 $^{\circ}$ Cで23時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液5mlを加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウム乾燥後濾過、濾液を濃縮した。残渣をTLC (Merck Art 5744、クロロホルム-メタノール(20:1))で精製し、目的物として黄色粉末15mgを得た。

(2) (1)の化合物を用いて実施例398に準じて反応を行い、表題化合物として白色粉末2mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

0.85–0.92 (1H, m), 2.37–2.47 (2H, m), 2.55–2.59 (1H, m), 3.43–3.51 (1H, m), 3.74–3.81 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.82 (1H, m), 5.43 (1H, d,  $J=10$  Hz), 5.66 (1H, dd,  $J=1.0, 10$  Hz), 7.22–7.32 (1H, m), 7.49 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.58 (1H, m), 8.05 (1H, s), 8.26 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.43 (1H, s), 11.5 (1H, br).

mass : 393 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 401

実施例 400 の化合物 2 mg を用いて参考例 3 に準じて表題化合物である白色粉末 1 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

0.70-0.80 (1H, m), 1.25 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.30-2.50 (2H, m), 2.94 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 3.41-3.50 (1H, m), 3.74-3.82 (1H, m), 3.98 (3H, s), 4.24-4.30 (1H, m), 4.78-4.820 (1H, m), 7.20 (1H, s), 7.43-7.60 (2H, m), 7.67-7.76 (1H, m), 8.17 (1H, s), 8.26 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 11.6 (1H, br).

mass : 395 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 402

2-アミノピリミジン 86 mg を用い、実施例 118 の (2) に準じて表題化合物である淡赤色粉末 15 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

1.17 (1H, m), 2.24-2.40 (2H, m), 2.52 (1H, m), 3.30 (1H, m), 3.54 (1H, m), 4.87 (1H, dd,  $J=5.0, 10\text{ Hz}$ ), 7.18 (1H, t,  $J=5.0\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, dd,  $J=0.9, 7.8\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.30 (1H, dd,  $J=0.9, 7.8\text{ Hz}$ ), 8.71 (2H, d,  $J=5.0\text{ Hz}$ ), 10.4 (1H, s), 11.6 (1H, s).

mass : 310 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 403

(1) 2-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン 1.0 g、1-メチルピペラジン 733 mg、トリエチルアミン 1.3 ml 及び 1-ブタノール 15 ml の混

化合物を80℃で22時間攪拌した。反応液を濃縮後、クロロホルム-メタノール(10:1)で希釈し、シリカゲル(ワコーゲルC-200)を通して濾過した。濾液を濃縮して目的物を含む粗生成物を得た。

(2) (1)の化合物をエタノール18mlに溶解し、参考例3に準じて目的物390mgを得た。

(3) (2)の化合物74mgを用い、実施例118の(2)に準じて表題化合物である白色固体を14mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

1. 27 (1H, m), 2. 35 (3H, m), 2. 34-2. 60 (7H, m), 3. 42 (1H, m), 3. 64-3. 80 (5H, m), 4. 76 (1H, dd,  $J=5.3, 11\text{ Hz}$ ), 5. 22 (1H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 7. 36 (1H, s), 7. 45 (1H, t,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 7. 52 (1H, dd,  $J=1.1, 7.7\text{ Hz}$ ), 7. 94 (1H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 8. 26 (1H, dd,  $J=1.1, 7.7\text{ Hz}$ ), 11. 8 (1H, s).

mass: 408 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例404-405

実施例404及び実施例405の化合物は、実施例406に準じて製造した。

#### 実施例404

mass: 385 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例405

mass: 359 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例406

(1) インドールを用い、参考例2に準じて目的物を得た。



(2) (1)の化合物を用い、実施例129に準じて表題化合物を得た。

mass : 355 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例407

実施例407の化合物は、実施例408に準じて製造した。

mass : 363 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例408

(1) 実施例406の(1)の化合物を用い、参考例3に準じて目的物を得た。

(2) (1)の化合物を用い、実施例1に準じて表題化合物を得た。

mass : 357 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例409

(1) 2-クロロ-3-ニトロ安息香酸3g、アミノマロン酸ジエチルエステル塩酸塩3.47g、HOB Tの1水和物2.51g、トリエチルアミン3.11ml及びジメチルホルムアミド36mlの混合物を氷冷し、WSC塩酸塩3.37gを加えて室温にて3時間攪拌した。反応液を酢酸エチル200mlで希釈し、1N塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウム乾燥し、濾過、濃縮して固体の粗生成物を得た。酢酸エチルで洗浄して、1次結晶2.49g、2次結晶0.895gを得た。

(2) (1)で得られた1次結晶1.50gのジメチルスルホキシド(30ml)溶液を氷冷し、水素化ナトリウム230mgを加え、90℃で10分攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチル150mlで希釈した後、有機層を分離した。有機層は、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、濾過、濃縮して粗生成物1.36gを得た。

(3) (2)で得られた粗生成物16.47gのエタノール溶液(600ml)

を100℃に加熱し、1N水酸化ナトリウム水溶液52mlを加えて40分攪拌した。反応液を氷冷後、濾過した。濾液は濃縮して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲルC-200、ヘキサン-酢酸エチル（1：1～3：5）にて精製し、エステルを5.76g得た。

(4) (3)の化合物5.76gをメタノール（90ml）に懸濁し、氷冷したところへ水素化ホウ素ナトリウム3.61gを4回に分けて加え、50分攪拌した。飽和塩化アンモニウム2mlを加えて濾過し、得られた固体をメタノールで洗浄して、白色粉末3.48g得た。

(5) (4)の化合物1.00g、イミダゾール650mg及びジメチルホルムアミド16mlの混合物にtert-ブチルジメチルクロロシラン1.50gを加えて室温で1時間25分攪拌した。反応液を酢酸エチル200mlで希釈し、水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウム乾燥し、濾過、濃縮して粗生成物を得た。精製を行わずに次の反応を行った。

(6) (5)の粗生成物全量をエタノール100mlに溶解し、参考例3と同様の反応を行った。得られた粗結晶をエーテル-ヘキサンで洗浄し、アミン1.13gを得た。

(7) (6)の化合物1.13gと2-ピリジンカルボニルアジド650mgを用いて実施例1の方法に準じて、目的化合物1.48gを製造した。

(8) (7)の化合物1.48gのメタノール（30ml）溶液に濃塩酸（4ml）を加えて室温で30分攪拌した。析出した固体を濾取し、テトラヒドロフランで洗浄して表題化合物を1.18gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

3.62 (1H, dd,  $J=5.7\text{ Hz}, 1.1\text{ Hz}$ ), 3.94 (1H, dd,  $J=3.9\text{ Hz}, 1.1\text{ Hz}$ ), 4.75 (1H, m), 7.09 (1H, m),

7. 36 (2H, m), 7. 44 (1H, t,  $J=7. 7\text{ Hz}$ ), 7. 85 (1H, m), 8. 14 (1H, d,  $J=7. 7\text{ Hz}$ ), 8. 31 (1H, m), 8. 60 (1H, s), 10. 18 (1H, s), 10. 92 (1H, s).  
mass : 299 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 410-413

実施例 410 ないし実施例 413 の化合物は、実施例 414 に準じて製造した。

#### 実施例 410

mass : 313 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 411

mass : 327 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 412

mass : 341 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 413

mass : 355 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 414

(1) 実施例 409 の (6) の化合物 26 mg をジメチルホルムアミド-テトラヒドロフラン (1 : 1) (1 ml) に溶解し、水素化ナトリウム 5 mg、臭化ベンジル 12  $\mu$  l を加えて室温で 30 分攪拌した。反応液をシリカゲルで濾過し、シリカゲルをヘキサン-酢酸エチル (1 : 1) で洗浄した。濾液及び洗液を合わせて濃縮して次の反応に使用した。

(2) (1) の化合物と 2-ピリジンカルボニルアジドを用いて実施例 1 の方法に準じて、目的化合物を製造した。

(3) (2) の化合物を用いて、実施例 409 の (8) と同様の反応を行い、表題化合物を淡黄色粉末 25 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

3.92-4.00 (2H, m), 4.34 (1H, d,  $J=11\text{ Hz}$ ), 4.58 (1H, t,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 5.20 (1H, d,  $J=11\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, m), 7.25-7.38 (5H, m), 7.43-7.50 (3H, m), 7.86 (1H, m), 8.08 (1H, m), 8.20 (1H, m), 10.2 (1H, s), 10.5 (1H, s).

mass : 389 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 415-423

実施例 415 ないし実施例 423 の化合物は、実施例 414 に準じて製造した。

#### 実施例 415

mass : 338 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 416

mass : 355 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 417

mass : 369 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 418

mass : 375 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 419

mass : 403 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 420

mass : 409 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 4 2 1

m a s s : 3 9 5 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 4 2 2

m a s s : 3 7 9 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 4 2 3

m a s s : 3 8 1 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 4 2 4 - 4 2 6

実施例 4 2 4 ないし実施例 4 2 6 の化合物は、実施例 4 2 7 に準じて製造した。

実施例 4 2 4

m a s s : 2 9 7 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 4 2 5

m a s s : 3 1 1 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 4 2 6

m a s s : 3 3 9 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 4 2 7

(1) 実施例 4 1 4 の化合物を 1 1 m g、トリエチルアミン 4 0 μ l 及び塩化メタンスルホニル 1 0 μ l の混合物を室温で 2 0 分攪拌した。DBU 2 0 μ l を加えて室温で 2 5 分、8 0 °C で 1 4 . 5 時間攪拌した。反応液を室温に戻してシリカゲルで濾過し、シリカゲルをヘキサノール-酢酸エチル (1 : 1) で洗浄した。濾液及び洗液を合わせて濃縮した。残渣を TLC (Merck Art 5 7 4 4、クロロホルム-メタノール (2 0 : 1)) で精製し、目的化合物 6 . 4 m g を得た。

(2) (1)の化合物をエタノール-テトラヒドロフランの混合溶媒に溶解し、参考例3と同様の反応を行った。得られた粗生成物をTLC (Merck Art 5744、クロロホルム-メタノール(20:1))で精製し、表題化合物3.8mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

1.45 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 4.40 (1H, d,  $J=16\text{ Hz}$ ),  
4.55 (1H, q,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 5.08 (1H, d,  $J=16\text{ Hz}$ ),  
7.02 (1H, ddd,  $J=0.9, 5.1, 7.2\text{ Hz}$ ), 7.24-7.  
39 (6H, m), 7.42-7.51 (2H, m), 7.75 (1H, ddd,  
 $J=2.1, 7.2, 8.7\text{ Hz}$ ), 8.13-8.17 (2H, m), 9.7  
2 (1H, s), 10.73 (1H, s).

mass : 373 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例428

実施例428の化合物は、実施例427に準じて製造した。

mass : 365 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例429

(1) 2-クロロ-3-ニトロ安息香酸1.49g、濃硫酸50 $\mu$ l及びメタノール50mlの混合物を22時間還流した。反応液をクロロホルムで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウム乾燥、濾過して濃縮した。粗生成物1.56gを得た。

(2) (1)の化合物50mg及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム9mgをテトラヒドロフラン1mlに懸濁した。脱気を行った後、トリブチル(1-エトキシビニル)スズ79 $\mu$ lを加え、室温で1時間、50 $^{\circ}\text{C}$ で2時間、さらに2.5時間還流した。反応液を室温に戻してシリカゲルで濾過した。シリカゲルは、ヘキサン-酢酸エチル(3:1)で洗浄し、濾液と洗液を合わせて濃

縮した。残渣をTLC(Merck Art 5744、ヘキサン-酢酸エチル(3:1))で精製し、目的物として淡黄色油状物53mgを得た。

(3) (2)の化合物110mgのエタノール(2ml)溶液に1N水酸化ナトリウム437 $\mu$ lを加え、室温で17時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を水4mlに溶解してヘキサンで洗浄した。水層を濃縮して目的物95mgを得た。

(4) (3)の化合物45mgとアニリン18 $\mu$ lを用いて、実施例409の(1)と同様の反応を行い、目的物を45mg得た。

(5) (4)の化合物45mg、濃塩酸20 $\mu$ l及びエタノール2mlの混合物を室温で50分攪拌した。反応液を濃縮し、得られた固体をクロロホルム-酢酸エチル(3:1)で洗浄した。洗液をTLC(Merck Art 5744、ヘキサン-酢酸エチル(3:1))で精製し、目的物を得た。

(6) (5)の化合物及びトリエチルシラン30 $\mu$ lのクロロホルム溶液を氷冷し、三フッ化ホウ素エーテル錯体23 $\mu$ lを加えて室温で2時間45分攪拌した。反応液をTLC(Merck Art 5744、ヘキサン-酢酸エチル(3:1))で精製し、目的物を得た。

(7) (6)の化合物をエタノールに溶解し、参考例3と同様の反応を行った。

(8) (7)の化合物7mg及び2-ピリジンカルボニルアジド12mgを用いて実施例1の方法に準じて、反応を行った。粗生成物をTLC(Merck Art 5744、ヘキサン-酢酸エチル(1:1))で精製し、表題化合物4mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

1.43 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 5.60 (1H, q,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 7.05 (1H, m), 7.24-7.33 (2H, m), 7.46-7.57

(4H, m), 7.68–7.82 (2H, m), 8.28–8.33 (2H, m), 9.92 (1H, s), 11.3 (1H, s).

mass : 359 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例430

実施例430の化合物は、実施例431に準じて製造した。

mass : 339 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例431

(9) (8)の化合物12mg及びプロピオンアルデヒドのジエチルアセタール100 $\mu$ lをクロロホルム-テトラヒドロフラン(1:1)2mlに溶解し、三フッ化ホウ素エーテル錯体40 $\mu$ lを加えて120 $^{\circ}$ Cで6時間攪拌した。プロピオンアルデヒドのジエチルアセタール50 $\mu$ lを追加し120 $^{\circ}$ Cで3時間、プロピオンアルデヒドのジエチルアセタール200 $\mu$ lを追加し120 $^{\circ}$ Cで2.5時間攪拌した。反応液をTLC(Merck Art 5744、クロロホルム-メタノール(10:1))で精製し、表題化合物2.3mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

0.98 (3H, t, J=7.0Hz), 1.75 (2H, m), 3.19 (1H, t, J=10Hz), 4.49 (1H, t, J=10Hz), 5.18 (2H, m), 7.05 (1H, m), 7.35–7.58 (3H, m), 7.78 (1H, m), 8.29 (2H, m), 9.88 (1H, s), 10.8 (1H, s).

mass : 339 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例432–437

実施例432ないし実施例437の化合物は、実施例431に準じて製造した。

#### 実施例432

mass : 387 (M+1)<sup>+</sup>.



実施例 4 3 3

mass : 341 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 4 3 4

mass : 311 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 4 3 5

mass : 417 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 4 3 6

mass : 417 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 4 3 7

mass : 417 (M+1)<sup>+</sup>.

## 実施例 4 3 8

(1) 3-ニトロフタルイミド 2.00 g、エタノール 800  $\mu$ l を用いて実施例 56 に準じて、目的化合物 2.11 g を得た。

(2) (1) の化合物 2.11 g をメタノール-テトラヒドロフラン (1 : 4) 50 ml に溶解し -15°C に冷却したところへ、水素化ホウ素ナトリウム 360 mg を加えて 1 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて室温に戻し、水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた固体をヘキサンで洗浄し、目的物 1.134 g を得た。

(3) (2) の化合物 120 mg を用いて参考例 3 と同様の反応を行い、目的物 70 mg を得た。

(4) (3) の化合物 70 mg 及び 2-ピリジンカルボニルアジド 65 mg を

用いて実施例1の方法に準じて、表題化合物26mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

1. 25 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 3. 42 (1H, m), 3. 71 (1H, m), 6. 00 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 6. 63 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7. 10 (1H, d d d,  $J=1.0, 5.0, 7.0\text{ Hz}$ ), 7. 30 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7. 37 (1H, d d,  $J=1.0, 7.0\text{ Hz}$ ), 7. 54 (1H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7. 82 (1H, d d d,  $J=2.1, 7.0, 7.5\text{ Hz}$ ), 8. 36-8. 39 (2H, m), 9. 98 (1H, s), 11. 7 (1H, s).

mass : 313 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例439

実施例439は、実施例440に準じて製造した。

mass : 327 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例440

実施例438の化合物13mgをエタノール2mlに溶解し、p-トルエンスルホン酸を触媒量加えて90°Cで1時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた固体をヘキサン酢酸エチルで再結晶して表題化合物7.3mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

1. 01 (3H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 1. 20 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2. 85 (1H, m), 2. 60 (1H, m), 3. 25 (1H, m), 3. 64 (1H, m), 6. 15 (1H, s), 7. 04 (1H, d d,  $J=5.4, 6.6\text{ Hz}$ ), 7. 21 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7. 36 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7. 53 (1H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7. 77 (1H, d d d,  $J=2.1, 6.6, 7.2\text{ Hz}$ ), 8. 28 (1H, d d,  $J=2.7, 5.4\text{ Hz}$ ), 8. 36 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 9. 97 (1H, s), 11. 8 (1H, s).

mass : 341 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 4 4 1 - 4 4 8

実施例 4 4 1 ないし実施例 4 4 8 の化合物は、実施例 4 4 0 に準じて製造した。

実施例 4 4 1

m a s s : 3 5 5 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 4 4 2

m a s s : 3 6 9 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 4 4 3

m a s s : 3 6 9 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 4 4 4

m a s s : 3 8 3 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 4 4 5

m a s s : 3 6 7 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 4 4 6

m a s s : 3 9 5 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 4 4 7

m a s s : 3 8 1 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 4 4 8

m a s s : 4 0 3 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 4 4 9

(1) (1) 3-ニトロフタルイミド 2. 02 g、シクロペンタノール 1.

20 ml を用いて実施例 56 に準じて、目的化合物 2.27 g を得た。

(2) (1) の化合物 2.27 g を用いて実施例 438 の (2) に準じて反応を行い、目的物 1.429 g を得た。

(3) (2) の化合物 827 mg を用いて実施例 440 に準じて反応を行い、反応液を濃縮してそのまま次の反応に使用した。

(4) (3) の化合物を用いて参考例 3 と同様の反応を行い、目的物 772 mg を得た。

(5) (4) の化合物 772 mg 及び 2-ピリジンカルボニルアジド 600 mg を用いて実施例 1 の方法に準じて、表題化合物 448 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

1.52 (8H, m), 2.81 (3H, s), 4.21 (1H, m), 6.24 (1H, s), 7.04 (1H, d d d,  $J=1.0, 5.0, 7.5\text{ Hz}$ ), 7.23 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, d d,  $J=1.0, 7.0\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.76 (1H, m), 8.24 (1H, m), 8.34 (1H, m), 9.95 (1H, s), 11.6 (1H, s).

mass : 335 (M-MeOH)<sup>+</sup>.

#### 実施例 450

実施例 449 の化合物を 25 mg をエタノールに溶解し、実施例 440 に準じて反応を行い、表題化合物を 18 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

0.99 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.55-2.00 (8H, m), 2.78 (1H, m), 3.12 (1H, m), 4.22 (1H, m), 6.21 (1H, s), 7.04 (1H, d d d,  $J=1.0, 5.0, 7.5\text{ Hz}$ ), 7.

2.0 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ),  
7.51 (1H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, m), 8.27 (1  
H, m), 8.37 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 9.96 (1H, s), 1  
1.8 (1H, s).

mass : 381 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 451-466

実施例 451 ないし実施例 466 の化合物は、実施例 467 に準じて製造した。

#### 実施例 451

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

1.55-1.99 (14H, m), 4.30 (1H, m), 4.45 (2H,  
s), 7.03 (1H, m), 7.32-7.50 (3H, m), 7.76 (1  
H, m), 8.15 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.28 (1H, m), 9.  
73 (1H, s), 10.7 (1H, br).

mass : 379 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 452

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

1.10-1.70 (12H, m), 1.95 (1H, m), 3.38 (2H,  
d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 4.47 (2H, s), 7.05 (2H, m), 7.3  
3-7.51 (3H, m), 7.78 (1H, m), 8.08 (1H, d,  $J=$   
7.5 Hz), 9.75 (1H, s), 10.8 (1H, br).

mass : 379 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 453

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

1.10-1.25 (4H, m), 1.79-1.92 (4H, m), 2.10  
-2.22 (4H, m), 4.12 (1H, m), 4.45 (2H, s), 7.  
05 (1H, m), 7.33-7.57 (3H, m), 7.78 (1H, m),

8. 18 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 8. 28 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ),  
9. 69 (1H, s), 10. 6 (1H, br).

实施例 454

mass : 419 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 455

mass : 419 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 456

mass : 283 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 457

mass : 297 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 458

mass : 311 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 459

mass : 311 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 460

mass : 323 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 461

mass : 337 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 462

mass : 327 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 4 6 3 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

3. 6 2 (2H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 3. 9 1 (3H, s), 4. 3 4 (2H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 4. 6 0 (2H, s), 7. 0 2 (1H, m), 7. 3 8-7. 5 1 (3H, m), 7. 9 9 (1H, m), 8. 2 0 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8. 3 9 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 9. 8 0 (1H, s), 11. 0 (1H, br).

実施例 4 6 4

mass : 331 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 4 6 5

mass : 337 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 4 6 6

mass : 337 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 4 6 7

(1) 実施例 4 4 9 の (2) の化合物 20 mg、20%水酸化パラジウム-炭素触媒 20 mg、メタノール 1 ml 及びテトラヒドロフラン 1 ml の混合物を水素気流下、室温で 15 時間攪拌した。反応液をセライトで濾過し、濾液を濃縮した。残渣を TLC (Merck Art 5744、クロロホルム-メタノール (19 : 1)) で精製し、目的物 5 mg を得た。

(2) (1) の化合物 5 mg を用い、実施例 1 に準じて表題化合物である淡黄色固体 2 mg を得た。

mass : 337 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 4 6 8

実施例 4 6 8 の化合物は、実施例 4 6 7 に準じて製造した。

m a s s : 3 3 9 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 4 6 9 - 4 9 2

実施例 4 6 9 ないし実施例 4 9 2 の化合物は、実施例 4 9 3 に準じて製造した。

実施例 4 6 9

m a s s : 3 6 5 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 4 7 0

m a s s : 3 6 9 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 4 7 1

m a s s : 3 8 7 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 4 7 2

m a s s : 4 0 1 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 4 7 3

m a s s : 4 0 7 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 4 7 4

m a s s : 4 0 1 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 4 7 5

m a s s : 3 7 9 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 4 7 6

m a s s : 3 9 1 (M+1) <sup>+</sup>.



实施例 4 7 7

m a s s : 3 2 5 (M+1) +.

实施例 4 7 8

m a s s : 3 3 9 (M+1) +.

实施例 4 7 9

m a s s : 3 5 3 (M+1) +.

实施例 4 8 0

m a s s : 3 5 3 (M+1) +.

实施例 4 8 1

m a s s : 4 0 1 (M+1) +.

实施例 4 8 2

m a s s : 3 3 9 (M+1) +.

实施例 4 8 3

m a s s : 4 6 1 (M+1) +.

实施例 4 8 4

m a s s : 3 5 3 (M+1) +.

实施例 4 8 5

m a s s : 3 6 7 (M+1) +.

实施例 4 8 6

mass : 367 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 487

mass : 367 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 488

mass : 367 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 489

mass : 367 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 490

mass : 387 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 491

mass : 401 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 492

mass : 379 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 493

(1) 3-ニトロフタル酸無水物 125 g のテトラヒドロフラン (2.5 L) 溶液を -78℃ に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム 48.8 g を加え、1 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加え、室温に戻し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、濾過、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲル C-200、ヘキサン-酢酸エチル (2:1) ) にて精製し、目的物 88.4 g を得た。

(2) (1) の化合物 200 mg、3-アミノ-1-プロパノール 90 mg、

モレキュラーシーブス3A500mg及びテトラヒドロフラン3mlの混合物を1晩還流した。反応液をセライトで濾過し、濾液を濃縮後、残渣をTLC (Merck Art 5744、ヘキサン-酢酸エチル(1:1))で精製し、目的物180mgを得た。

(3) (2)の化合物180mgを用い、参考例3に準じて目的物139mgを得た。

(4) (3)の化合物30mgを用い、実施例1に準じて表題化合物36mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

1.50-4.30 (6H, m), 5.86 (1H, s), 7.05 (1H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 7.19 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.36 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.53 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.78 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.32 (1H, d,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 8.38 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 9.99 (1H, s).

mass : 325 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例494-実施例502

実施例494ないし実施例502の化合物は、実施例493に準じて製造した。

#### 実施例494

mass : 339 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例495

mass : 341 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例496

mass : 341 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 497

mass : 340 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 498

mass : 325 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 499

mass : 339 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 500

mass : 387 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 501

mass : 399 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 502

mass : 369 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 503 - 530

実施例 503 ないし実施例 530 の化合物は、実施例 531 に準じて製造した。

実施例 503

mass : 498 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 504

mass : 546 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 505

mass : 558 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 5 0 6

m a s s : 5 2 8 (M+1) <sup>+</sup>.

实施例 5 0 7

m a s s : 5 2 4 (M+1) <sup>+</sup>.

实施例 5 0 8

m a s s : 5 2 8 (M+1) <sup>+</sup>.

实施例 5 0 9

m a s s : 5 4 6 (M+1) <sup>+</sup>.

实施例 5 1 0

m a s s : 5 6 0 (M+1) <sup>+</sup>.

实施例 5 1 1

m a s s : 5 6 6 (M+1) <sup>+</sup>.

实施例 5 1 2

m a s s : 5 6 0 (M+1) <sup>+</sup>.

实施例 5 1 3

m a s s : 5 3 8 (M+1) <sup>+</sup>.

实施例 5 1 4

m a s s : 5 5 0 (M+1) <sup>+</sup>.

实施例 5 1 5

m a s s : 4 8 4 (M+1) <sup>+</sup>.

实施例 5 1 6

mass : 560 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 5 1 7

mass : 498 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 5 1 8

mass : 512 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 5 1 9

mass : 512 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 5 2 0

mass : 560 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 5 2 1

mass : 512 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 5 2 2

mass : 526 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 5 2 3

mass : 526 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 5 2 4

mass : 526 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 5 2 5

mass : 526 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 526

mass : 526 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 527

mass : 546 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 528

mass : 560 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 529

mass : 538 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 530

mass : 599 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 531

(1) ピコリン酸 150 g、ジメチルホルムアミド 20 ml 及び塩化チオニル 500 ml の混合物を 100℃で 1 時間攪拌した。反応液を 0℃に冷却し、メタノール 200 ml を加えた後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水を加えた。有機層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、濾過、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲル C-100、ヘキサン-酢酸エチル（2 : 1 ~ 1 : 1））にて精製し、目的物 148 g を得た。

(2) (1) の化合物 18 g 及びトリブチルビニルスズ 35 g を用いて実施例 429 の (2) に準じて反応を行い、目的物 16 g を得た。

(3) (2) の化合物 16 g を用い、実施例 300 に準じて目的物 19.7 g

を得た。

(4) (3)の化合物19.7gを用い、参考例5の(1)、(2)に準じて14.1gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

1.85 (1H, m), 2.30–2.90 (5H, m), 3.48 (1H, quintet,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 3.68 (2H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 7.20–7.40 (5H, m), 7.45 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, s), 8.59 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ).

(5) (4)の化合物50mg及び実施例493の(3)の化合物30mgを用い、実施例1に準じて表題化合物41mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

1.60–4.60 (15H, m), 5.69 (1H, s), 6.83 (1H, s), 6.91 (1H, d,  $J=5.0\text{ Hz}$ ), 7.20–7.60 (6H, m), 8.13 (1H, d,  $J=5.0\text{ Hz}$ ), 8.45 (1H, d,  $J=5.0\text{ Hz}$ ), 8.77 (1H, s).

mass : 484 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

### 実施例532

実施例532の化合物は、実施例531に準じて製造した。

mass : 498 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

### 実施例533

(1) 3-ニトロフタルイミド2.00g及び4-ヒドロキシ-2-ブタノン1.37gを用い、実施例438の(1)、(2)に準じて目的物1.78gを得た。

(2) (1)の化合物1.78g、モレキュラーシーブス3Aを5g、トリフ



ルオロ酢酸 1 ml 及びテトラヒドロフラン 25 ml の混合物を 100°C で 1 晩攪拌した。反応液を室温に戻して濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲル C-300、ヘキサン-酢酸エチル（1:1））にて精製し、目的物 963 mg を得た。

(3) (2) の化合物 963 mg を参考例 3 に準じて目的物 680 mg を得た。

(4) (3) の化合物 30 mg を用い、実施例 1 に準じて表題化合物 28 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

1.16 (3H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 1.70-4.30 (5H, m), 5.95 (1H, s), 6.90-8.70 (7H, m), 10.0 (1H, s), 11.6 (1H, br).

mass : 339 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 534

mass : 353 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 535

mass : 339 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 536

mass : 353 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 537

mass : 353 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 538

mass : 367 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 539

(1) 実施例 493 の (3) の化合物 1.70 g、(Boc)<sub>2</sub>O 5.50 g、4-ジメチルアミノピリジン 3.00 g 及びテトラヒドロフラン 40 ml の混合物を室温で 1 晩攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲル C-300、ヘキサン-酢酸エチル (10:1~5:1)) にて精製し、目的物 2.56 g を得た。

(2) (1) の化合物 500 mg のテトラヒドロフラン (25 ml) 溶液を -78℃ に冷却し、ヨウ化ブチル 400 μl 及びリチウムヘキサメチルジシラジドのテトラヒドロフラン溶液 (1.0M) 3.6 ml を加え、徐々に室温まで温度を上げた。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、濾過、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲル C-300、ヘキサン-酢酸エチル (10:1)) にて精製し、目的物 484 mg を得た。

(3) (2) の化合物 484 mg、トリフルオロ酢酸 4 ml 及び水 0.4 ml の混合物を室温で 10 分攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲル C-300、ヘキサン-酢酸エチル (10:1)) にて精製し、目的物 249 mg を得た。

(4) (3) の化合物 50 mg を用い、実施例 1 に準じて表題化合物 48 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

0.61 (1H, m), 0.63 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.00-3.80 (8H, m), 3.95 (1H, brd, J=11 Hz), 4.18 (1H, brd, J=11 Hz), 4.39 (1H, dt, J=2.0, 11 Hz), 7.00-7.20 (2H, m), 7.37 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.50 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.78 (1H, t, J=8.0 Hz), 8.

2.3 (1H, d,  $J=5.0$  Hz), 8.38 (1H, d,  $J=8.0$  Hz),  
10.0 (1H, s), 11.8 (1H, br).

mass : 381 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 540

実施例 540 の化合物は、実施例 541 に準じて製造した。

mass : 498 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 541

実施例 533 の (3) 化合物 30 mg 及び実施例 531 の (4) の化合物 50 mg を用い、実施例 1 に準じて表題化合物 48 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

1.17 (3H, d,  $J=7.0$  Hz), 1.20-2.90 (10H, m),  
3.66 (2H, s), 4.21 (2H, m), 5.94 (1H, s), 7.04  
(1H, d,  $J=5.0$  Hz), 7.18 (1H, s), 7.20-7.40  
(6H, m), 7.56 (1H, t,  $J=8.0$  Hz), 8.22 (1H, d,  
 $J=5.0$  Hz), 8.45 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 9.96 (1H,  
s), 11.7 (1H, br).

mass : 498 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 542-545

実施例 542 ないし実施例 545 の化合物は、実施例 541 に準じて製造した。

#### 実施例 542

mass : 512 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 543

mass : 512 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 544

mass : 512 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 545

mass : 526 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 546

(1) 2-クロロ-3-ニトロ安息香酸 10.1 g 及びヒドラジン 1 水和物 4.85 ml を用い、実施例 121 の (1) に準じて目的物 9.00 g を得た。

(2) (1) の化合物 9.00 g のエタノール (1 L) 溶液を封管中、150℃ で 15 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、析出した結晶を濾取して乾燥し、目的物 5.00 g を得た。

(3) (2) の化合物 40 mg、1,4-ジヨードブタン 29 μl 及びジメチルホルムアミド 1 ml の混合物を 15 時間還流した。反応液を室温に戻して酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄して、硫酸マグネシウム乾燥後、濾過、濾液を濃縮した。残渣を TLC (Merch Art 5744、ヘキサン-酢酸エチル (1:2)) で精製し、目的物 44 mg を得た。

(4) (3) の化合物 49 mg を用い、参考例 3 に準じて目的物 25 mg を得た。

(5) (4) の化合物 25 mg を用い、実施例 1 に準じて表題化合物である白色固体を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

1.65-1.78 (2H, m), 1.88-2.11 (2H, m), 3.39-3.50 (2H, m), 3.80-3.96 (2H, m), 7.00-7.13 (1H, m), 7.20-7.39 (2H, m), 7.40-7.49 (1H, m), 7.75-7.85 (1H, m), 8.15-8.22 (1H, m), 8.

3.2 (1H, s), 9.93 (1H, s), 11.1 (1H, s).  
mass: 324 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 547

実施例 546 の (2) の化合物及び 1, 3-ジヨードプロパンを用い、実施例 546 の (3) から (5) に準じて表題化合物である白色固体を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

2.49 (2H, m), 3.55-3.71 (2H, m), 3.71-3.81 (2H, m), 7.01-7.10 (1H, m), 7.18-7.22 (1H, m), 7.28-7.40 (2H, m), 7.76-7.82 (1H, m), 8.08-8.35 (2H, m), 9.97 (1H, s), 11.1 (1H, s).

#### 実施例 548

(1) グリコール酸エチルエステル 9.64 g、塩化 4-メトキシベンジル 3.2 ml、水素化ナトリウム 3.89 g 及びジメチルホルムアミド 200 ml の混合物を 0°C で 1 晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、濾過、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲル C-200、ヘキサン-酢酸エチル (20:1)) で精製し、目的物 16.0 g を得た。

(2) アセトニトリル 4.11 ml のテトラヒドロフラン (400 ml) 溶液を -78°C に冷却し、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6M) (46.3 ml) を加えたところへ、(1) の化合物 16.0 g のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液を加え、-78°C から室温まで温度を上げて、原料が消失するまで攪拌した。反応液に水を加え、1N 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層にエタノール 200 ml を加えたところへ、ヒドラジン 1 水和物 20 ml を加えて、1 晩還流した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲル C-200、クロロホルム-メタノール (98:2)) で精製し、目的物 13.9 g を得た。

(3) (2) の化合物 13.9 g、(Boc)<sub>2</sub>O 15.1 ml、水素化ナトリウム 2.62 g 及びジメチルホルムアミド 300 ml の混合物を原料が消失するまで室温で攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後、濾過、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲル C-200、ヘキサン-酢酸エチル (10:1~1:1)) で精製し、目的物 7.32 g を得た。

(4) (3) の化合物 7.32 g を用い、実施例 118 の (2) に準じて目的物 4.16 g を得た。

(5) (4) の化合物 4.16 g、10% Pd-炭素触媒 3 g、メタノール-テトラヒドロフラン (1:1) 140 ml の混合物を水素気流下で 50°C、3 時間攪拌した。反応液をセライトで濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲル C-300、クロロホルム-メタノール (98:2~80:20)) で精製し、Boc 保護体 (A) 602 mg 及び表題化合物 593 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

0.98-1.18 (1H, m), 2.20-2.41 (2H, m), 2.60-2.78 (1H, m), 3.03-3.60 (2H, m), 4.44 (2H, d, J=5.5 Hz), 4.61-4.79 (1H, m), 5.29 (1H, t, J=5.5 Hz), 6.00 (1H, s), 7.26 (1H, d, J=6.7 Hz), 7.42 (1H, dd, J=6.7, 7.9 Hz), 8.27 (1H, d, J=7.9 Hz), 9.41 (1H, s), 12.3 (1H, s).

mass: 328 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 549

(1) 実施例 548 の化合物 510 mg を用い実施例 84 の (1) に準じて目

的物 295 mg を得た。

(2) (1) の化合物 121 mg、1-メチルピペラジン 414  $\mu$ l、モレキ  
ュラーシーブス 3A100 mg、及びクロロホルム-メタノール (1:1) 4 m  
l の混合物を室温で 12 時間攪拌した。ここへ水素化ホウ素ナトリウム 41 mg  
を加え、原料が消失するまで攪拌した。反応液をセライトで濾過し、濾液を濃縮  
した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲル C-300、ク  
ロロホルム-メタノール (20:1~4:1)) で精製し、表題化合物のラセミ  
体 139 mg を得た。

(3) このものを HPLC (CHIRALPAK AD (ダイセル化学工業  
(株))) で光学分割し、 $R_t = 8.3 \text{ min}$  (CHIRALPAK AD (ダ  
イセル化学工業 (株)、 $0.46 \phi \times 25 \text{ cm}$ )、エタノール、 $0.5 \text{ ml/min}$ ) (A) の化合物を表題化合物として 6 mg、及び  $R_t = 11.1 \text{ min}$  (B)  
の化合物を実施例 550 の化合物として 19 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

0.98-1.13 (1H, m), 2.13 (3H, s), 2.22-2.47  
(10H, m), 2.51-2.72 (1H, m), 3.42 (2H, s), 3.  
23-3.60 (2H, m), 4.62-4.78 (1H, m), 5.96 (1  
H, s), 7.26 (1H, d,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, dd,  $J$   
 $= 7.5, 7.9 \text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, d,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ ), 9.44 (1  
H, s), 12.3 (1H, s).

mass : 410 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 550

実施例 550 の化合物を、実施例 549 の光学異性体として得た。

mass : 410 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 551-591

実施例 5 5 1 ないし実施例 5 9 1 の化合物は実施例 5 4 9 の ( 2 ) に準じて製造した。

実施例 5 5 1

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

0. 8 2 (6H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 0. 9 8-1. 1 4 (1H, m), 1. 3 6 (4H, dq,  $J=7.2, 7.5\text{ Hz}$ ), 2. 2 1-2. 4 0 (2H, m), 2. 4 8-2. 6 5 (2H, m), 3. 2 3-3. 6 0 (2H, m), 3. 6 7 (2H, s), 4. 6 3-4. 7 4 (1H, m), 6. 0 2 (1H, s), 7. 2 6 (1H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 7. 4 2 (1H, dd,  $J=6.7, 8.0\text{ Hz}$ ), 8. 2 6 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 9. 4 1 (1H, s), 1 2. 2 (1H, s).

mass : 3 9 7 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 5 5 2

mass : 3 8 3 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 5 5 3

mass : 3 9 7 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 5 5 4

mass : 3 9 7 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 5 5 5

mass : 4 1 7 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 5 5 6

mass : 4 1 7 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 5 5 7



mass : 417 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 558

mass : 445 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 559

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

0.98-1.14 (1H, m), 1.14 (6H, d, J=6.9 Hz), 2.24-2.40 (2H, m), 2.59-2.70 (1H, m), 2.74 (1H, dq, J=6.9, 6.9 Hz), 3.22-3.60 (2H, m), 4.22 (1H, d, J=6.0 Hz), 4.64-4.73 (1H, m), 5.94 (1H, t, J=6.0 Hz), 6.08 (1H, s), 6.40 (1H, d, J=7.0 Hz), 6.44 (1H, d, J=7.1 Hz), 6.51 (1H, s), 6.98 (1H, dd, J=7.0, 7.1 Hz), 7.26 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.42 (1H, dd, J=7.0, 8.2 Hz), 8.25 (1H, d, J=8.2 Hz), 9.40 (1H, s), 12.3 (1H, s).

实施例 560

mass : 445 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 561

mass : 443 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 562

mass : 431 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 563

mass : 439 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 5 6 4

mass : 4 3 9 (M+1) <sup>+</sup>.

实施例 5 6 5

mass : 4 4 3 (M+1) <sup>+</sup>.

实施例 5 6 6

mass : 4 6 1 (M+1) <sup>+</sup>.

实施例 5 6 7

mass : 3 9 9 (M+1) <sup>+</sup>.

实施例 5 6 8

mass : 3 9 9 (M+1) <sup>+</sup>.

实施例 5 6 9

mass : 4 9 1 (M+1) <sup>+</sup>.

实施例 5 7 0

mass : 4 3 8 (M+1) <sup>+</sup>.

实施例 5 7 1

mass : 4 9 3 (M+1) <sup>+</sup>.

实施例 5 7 2

mass : 4 2 5 (M+1) <sup>+</sup>.

实施例 5 7 3

mass : 4 2 7 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 5 7 4

m a s s : 5 0 0 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 5 7 5

m a s s : 4 3 6 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 5 7 6

m a s s : 4 1 3 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 5 7 7

m a s s : 5 0 6 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 5 7 8

m a s s : 5 0 3 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 5 7 9

m a s s : 4 7 7 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 5 8 0

m a s s : 4 7 3 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 5 8 1

m a s s : 4 7 3 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 5 8 2

m a s s : 4 8 9 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 5 8 3

mass : 489 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 584

mass : 443 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 585

mass : 461 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 586

mass : 522, 524 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 587

mass : 477 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 588

mass : 512 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 589

mass : 457 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 590

mass : 493 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 591

mass : 493 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 592 - 595

実施例 592 ないし実施例 595 の化合物は、実施例 549 の (2) 及び (3) に準じて製造した。

実施例 5 9 2

m a s s : 4 7 7 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 5 9 3

m a s s : 4 7 7 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 5 9 4

m a s s : 4 7 7 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 5 9 5

m a s s : 4 7 7 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 5 9 6

実施例 6 6 2 の化合物を 6 2 m g 用い、実施例 2 9 0 に準じて表題化合物 1 5 m g を得た。

m a s s : 3 9 7 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 5 9 7

実施例 5 9 7 の化合物は、実施例 5 9 6 に準じて製造した。

m a s s : 4 9 1 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 5 9 8

実施例 5 9 8 の化合物は、実施例 6 4 9 の ( 2 ) の化合物を用い、実施例 5 9 6 に準じて製造した。

m a s s : 5 0 1 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 5 9 9

- ( 1 ) L - N - ベンジルプロリンエチルエステルを用い、実施例 5 4 8 の ( 2 )
- ( 3 ) に準じて目的物を得た。

(2) (1) の化合物 623 mg を用い、実施例 118 の (2) に準じて目的物 408 mg を得た。

(3) (2) の化合物 288 mg 及び塩酸-メタノール 5 ml の混合物を室温で 15 分攪拌した。反応液を濃縮し、クロロホルムで希釈して飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウム乾燥し、濾過、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲル C-200、クロロホルム-メタノール (99:1)) で精製し、表題化合物の混合物 119 mg を得た。

(4) (3) の化合物を HPLC で分割し、 $R_t = 14.6$  分 (CHIRALCEL OD (ダイセル化学工業 (株)、 $0.46 \phi \times 25$  cm)、ヘキサノール (80:20)、 $0.6$  ml/min) の分画 (A) として表題化合物を 38 mg 及び  $R_t = 18.3$  分 の分画 (B) として実施例 600 の化合物を 39 mg を得た。

mass : 457 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 600

実施例 600 の化合物は、実施例 599 の化合物のジアステレオマーとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

0.98-1.04 (1H, m), 1.64-1.80 (3H, m), 2.04-2.40 (4H, m), 2.59-2.90 (2H, m), 3.16 (1H, d,  $J = 13$  Hz), 3.42-3.60 (3H, m), 3.76 (1H, d,  $J = 13$  Hz), 4.62-4.68 (1H, m), 6.09 (1H, br s), 7.20-7.36 (6H, m), 7.42 (1H, dd,  $J = 7.9, 8.0$  Hz), 8.26 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 9.43 (1H, s), 12.4 (1H, s).

mass : 457 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 601

D-N-ベンジルプロリンエチルエステルを用い、実施例 599 及び実施例 600 に準じて、 $R_t = 14.0$  分 (CHIRALCEL OD (ダイセル化学工業 (株)、 $0.46 \phi \times 25 \text{ cm}$ )、ヘキサノーエタノール (80:20)、 $0.6 \text{ ml/min}$ ) の分画 (A) として表題化合物を  $68 \text{ mg}$ 、及び  $R_t = 16.8$  分の分画 (B) として実施例 602 の化合物  $64 \text{ mg}$  を得た。

mass :  $457 (M+1)^+$ .

実施例 602

実施例 602 の化合物は、実施例 601 の化合物のジアステレオマーとして得た。

mass :  $457 (M+1)^+$ .

実施例 603-607

実施例 603 ないし実施例 607 の化合物は、実施例 599 の (1) から (3) に準じて製造した。

実施例 603

mass :  $388 (M+1)^+$ .

実施例 604

mass :  $424 (M+1)^+$ .

実施例 605

mass :  $389 (M+1)^+$ .

実施例 606

mass :  $424 (M+1)^+$ .

実施例 607

mass : 388 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 608

実施例 599 の化合物を 610 mg、10% Pd-炭素触媒 300 mg、ギ酸アンモニウム 800 mg 及びエタノール 15 ml の混合物を 4 時間還流した。反応液を室温に戻してセライトで濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Silica gel 60N (spherical neutral) (関東化学 (株))、クロロホルム-メタノール (98:2~5:1)) で精製し、表題化合物 290 mg を得た。

mass : 367 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 609

mass : 367 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 610

mass : 367 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 611

mass : 367 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 612

実施例 612 の化合物は、実施例 599 の (1) から (3) に準じて製造した。

mass : 375 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 613

(1) 2-クロロ-3-シアノピリジン 1.87 g を用い、実施例 118 の (1) に準じて目的物 1.35 g を得た。



(2) (1) の化合物 818 mg を用い、実施例 548 の (3) に準じて、N-保護体 618 mg を得た。

(3) (2) の化合物 294 mg を用い実施例 118 の (2) に準じて表題化合物 45 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

1.04-1.20 (1H, m), 2.30-2.41 (2H, m), 2.62-2.71 (1H, m), 3.28-3.35 (1H, m), 3.48-3.59 (1H, m), 4.74-4.82 (1H, m), 7.12-7.20 (1H, m), 7.33 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=7.6, 7.9\text{ Hz}$ ), 8.32 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 8.51-8.54 (2H, m), 9.80 (1H, s), 10.2 (1H, s).

mass : 349 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 614-615

実施例 614 及び実施例 615 は、実施例 599 の (1) から (3) に準じて製造した。

#### 実施例 614

mass : 468 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 615

mass : 380 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 616-619

実施例 616 ないし実施例 619 の化合物は、実施例 306 の (3) の化合物及び実施例 306 の (2) -B から実施例 306 の (3) に準じて合成した化合物を用い、実施例 599 の (1) から (3) に準じて製造した。

#### 実施例 616

m a s s : 3 6 6 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 6 1 7

m a s s : 3 6 6 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 6 1 8

m a s s : 4 7 3 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 6 1 9

m a s s : 4 7 3 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 6 2 0 - 6 2 1

実施例 6 2 0 及び実施例 6 2 1 の化合物は、実施例 6 1 8 の化合物及び実施例 6 1 9 の化合物を用い、実施例 5 4 8 の ( 5 ) に準じて製造した。

実施例 6 2 0

m a s s : 3 8 3 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 6 2 1

m a s s : 3 8 3 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 6 2 2 - 6 2 5

実施例 6 2 2 ないし実施例 6 2 5 の化合物は、実施例 3 0 6 の ( 3 ) の化合物及び実施例 3 0 6 の ( 2 ) - B から実施例 3 0 6 の ( 3 ) に準じて合成した化合物を用い、実施例 5 9 9 の ( 1 ) から ( 3 ) に準じて得られたジアステレオマーの混合物を H P L C ( C H I R A L P A K A D (ダイセル化学工業 (株) 、 2 φ x 2 5 c m ) ) で分割を行った。

実施例 6 2 2

m a s s : 4 7 1 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 6 2 3

m a s s : 4 7 1 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 6 2 4

m a s s : 4 7 1 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 6 2 5

m a s s : 4 7 1 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 6 2 6

実施例 6 2 6 の化合物は、実施例 5 9 9 の (1) から (3) に準じて製造した。

m a s s : 4 7 1 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 6 2 7

実施例 6 1 6 の化合物は、実施例 6 2 2 に準じて製造した。

m a s s : 4 2 4 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 6 2 8 - 6 2 9

実施例 6 2 8 の化合物及び実施例 6 2 9 の化合物は、実施例 6 2 2 に準じて製造した。

実施例 6 2 8

m a s s : 4 2 4 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 6 2 9

m a s s : 4 2 4 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 6 3 0

(1) 実施例 5 9 9 の (3) の化合物を用い、実施例 6 1 0 に準じて目的物を得た。

(2) (1) の化合物 85 mg、N-(ジエチルカルバモイル)-N-メトキシホルムアミド 81  $\mu$ l 及びクロロホルム 2 ml の混合物を 60°C で 2 時間攪拌した。反応液を室温に戻してクロロホルムで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄して、硫酸マグネシウム乾燥後、濾過、濾液を濃縮した。残渣を TLC (Merck Art 5744、クロロホルム-メタノール (10:1)) で精製し、ジアステレオマーの混合物を得た。このものを実施例 549 の (3) と同様にして分割し、表題化合物を 4 mg 及び実施例 631 の化合物を 3 mg 得た。

mass : 395 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 631

mass : 395 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 632

(1) 実施例 630 の (1) の化合物 171 mg を用い、実施例 295 に準じてジアステレオマーの混合物 70 mg を得た。

(2) (1) の化合物について実施例 549 の (3) と同様にして分割し、実施例 632 を 13 mg 及び実施例 633 を 26 mg 得た。

mass : 381 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 633

実施例 633 の化合物は、実施例 632 のジアステレオマーとして得た。

mass : 381 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 634

実施例 636 を 42 mg 及び 1-ブチルアミン 120  $\mu$ l を用い、実施例 549 の (2) に準じて反応を行った後、10%塩酸-メタノールで処理して乾燥し、表題化合物の塩酸塩を 22 mg 得た。

m a s s : 3 9 7 (M+1) <sup>+</sup>.

#### 実施例 6 3 5

実施例 6 3 5 の化合物は、実施例 6 3 4 に準じて製造した。

#### 実施例 6 3 6

実施例 6 3 9 の (2) の化合物 1. 20 g を用い、実施例 8 4 の (1) に準じて反応を行った後、実施例 5 9 9 の (3) に準じて表題化合物 5 9 1 mg を得た。

m a s s : 3 4 0 (M+1) <sup>+</sup>.

#### 実施例 6 3 7

実施例 6 3 9 の (1) の化合物を用い、実施例 5 9 9 の (3) に準じて表題化合物 7 0 8 mg を得た。

m a s s : 4 3 2 (M+1) <sup>+</sup>.

#### 実施例 6 3 8

実施例 6 3 8 の化合物は、実施例 6 3 4 に準じて製造した。

#### 実施例 6 3 9

(1) 2-ベンジルオキシプロピオン酸エチルエステルを用い、実施例 5 9 9 の (1) (2) に準じて目的物を得た。

(2) (1) の化合物 4. 30 g を用い、実施例 5 4 8 の (5) に準じて反応を行った。反応液に 10% 塩酸-メタノールを加えて Boc 基の除去を行った後、酢酸エチルを加えて析出した結晶を濾取、乾燥して表題化合物 2. 21 g を得た。

m a s s : 3 4 2 (M+1) <sup>+</sup>.

#### 実施例 6 4 0 - 6 4 6

実施例 6 4 0 ないし実施例 6 4 6 の化合物は、実施例 6 3 4 に準じて製造した。

実施例 6 4 0

m a s s : 3 6 9 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 6 4 1

m a s s : 3 8 3 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 6 4 2

m a s s : 4 4 5 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 6 4 3

m a s s : 4 0 9 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 6 4 4

m a s s : 3 8 1 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 6 4 5

m a s s : 3 8 3 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 6 4 6

m a s s : 4 0 9 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 6 4 7

(1) L-N-ベンジルプロリンエチルエステルを用い、実施例 5 4 8 の (2) に準じて目的物を得た。

(2) (1) の化合物 1. 3 4 g、水素化ナトリウム 2 4 3 m g、ヨウ化メチル 0. 3 8 m l 及びジメチルホルムアミド 2 0 m l の混合物を原料が消失するまで室温で攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄して硫酸マグネシウム乾燥後、濾過、濾液を濃縮し

た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲルC-300、クロロホルム-メタノール（98：2））で精製し、表題化合物350mgを得た。

(3) (2)の化合物340mgを用い、実施例118の(2)に準じて反応を行い、目的物252mgを得た。

(4) (3)の化合物252mgを用い、実施例610に準じてジアステレオマーの混合物86mgを得た。このものについて実施例549と同様の方法により分割を行い、表題化合物を20mg及びジアステレオマーである実施例648の化合物を17mg得た。

mass : 381 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例648

実施例648の化合物は、実施例647の化合物とともに得られた。

mass : 381 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例649

(1) グリコール酸エチルエステル及び臭化ベンジルを用い、実施例548の(1)及び(2)に準じて目的物を合成した。

(2) (1)の化合物1.31mg、水素化ナトリウム271mg、ヨウ化メチル421 $\mu$ l及びジメチルホルムアミド30mlの混合物を0℃で60分攪拌した。反応後通常の後処理を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲルC-200、クロロホルム-メタノール（99：1～98：2））で精製し、目的物593mgを得た。

(3) (2)の化合物593mgを用い、実施例118の(2)に準じて目的物535mgを得た。

(4) (3)の化合物を用い、実施例548の(5)、続いて実施例84の(1)に準じて目的物176mgを得た。

(5) (4)の化合物30mg及び2-アミノインダン100mgを用い、実施例549の(2)に準じて表題化合物を31mg、実施例650の化合物を11mg及び実施例651の化合物を12mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

0.93-1.10 (1H, m), 2.24-2.38 (2H, m), 2.52-2.63 (1H, m), 2.67 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2.72 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 3.02 (1H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 3.08 (1H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 3.28-3.58 (3H, m), 3.72 (3H, s), 3.74 (2H, s), 4.71-4.80 (1H, m), 6.08 (1H, s), 7.06-7.18 (4H, m), 7.26 (1H, d,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, dd,  $J=7.4, 7.9\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 9.43 (1H, s).

mass : 457 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例650

実施例650の化合物は、実施例649の化合物の副生成物として得られた。

mass : 386 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例651

実施例651の化合物は、実施例649の化合物の副生成物として得られた。

mass : 342 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例652-656

実施例652ないし実施例656の化合物は、実施例649に準じて製造した。

#### 実施例652

mass : 487 (M+1)<sup>+</sup>.



実施例 6 5 3

mass : 4 7 5 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 6 5 4

mass : 5 3 5, 5 3 7 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 6 5 5

mass : 4 9 1 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 6 5 6

mass : 4 9 1 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 6 5 7 - 6 8 7

実施例 6 5 7 ないし実施例 6 8 7 の化合物は、実施例 5 4 9 の (2) に準じて製造した。

【0 0 0 0】

実施例 6 5 7

mass : 3 8 3 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 6 5 8

mass : 4 0 9 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 6 5 9

mass : 4 1 7 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 6 6 0

mass : 3 6 9 (M+1) <sup>+</sup>.

实施例 6 6 1

mass : 369 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 6 6 2

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

0.95-1.12 (1H, m), 1.36 (9H, s), 2.22-2.38 (2H, m), 2.62-2.75 (1H, m), 3.23-3.37 (1H, m), 3.42-3.60 (1H, m), 4.10 (2H, m), 4.79 (1H, dd, J=5.9, 10Hz), 6.47 (1H, s), 7.29 (1H, d, J=7.3Hz), 7.45 (1H, t, J=7.3Hz), 8.22 (1H, d, J=7.3Hz), 9.09 (3H, br), 9.91 (1H, s).

mass : 383 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 6 6 3

mass : 355 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 6 6 4

mass : 395 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 6 6 5

mass : 381 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 6 6 6

mass : 341 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 6 6 7

mass : 324 (M+1)<sup>+</sup>.

实施例 6 6 8

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

0.90-1.20 (1H, m), 1.20-2.00 (8H, m), 2.20-2.70 (4H, m), 3.00-3.40 (1H, m), 3.40-3.60 (1H, m), 3.74 (2H, m), 4.69 (1H, m), 7.25 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, t,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 9.44 (1H, br), 12.2 (1H, br).

mass : 395 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例669

mass : 383 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例670

mass : 397 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例671

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

0.70-0.95 (6H, m), 0.95-1.15 (1H, m), 1.15-1.50 (8H, m), 2.10-2.70 (4H, m), 3.10-3.40 (1H, m), 3.40-3.60 (1H, m), 3.66 (2H, s), 4.70 (1H, dd,  $J=6.0, 11\text{ Hz}$ ), 6.01 (1H, br), 7.27 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, t,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 8.27 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 9.40 (1H, s), 12.1 (1H, br).

mass : 425 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例672

mass : 425 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

実施例 6 7 3

mass : 4 3 9 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 6 7 4

mass : 4 1 1 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 6 7 5

mass : 3 9 7 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 6 7 6

mass : 4 1 1 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 6 7 7

mass : 4 4 5 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 6 7 8

mass : 4 4 5 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 6 7 9

mass : 4 4 5 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 6 8 0

mass : 4 8 1 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 6 8 1

mass : 4 8 1 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 6 8 2

mass : 4 3 7 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 683

mass : 468 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 684

mass : 489 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 685

mass : 484 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 686

mass : 459 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 687

mass : 399 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 688

(1) 2-アミノインダンの塩酸塩 1.93 g、臭素 5.0 ml 及び酢酸 30 ml を加えて 50°C で 3 日間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をクロロホルム 50 ml に溶解した。ここへ (Boc)<sub>2</sub>O 4 ml 及びトリエチルアミン 15 ml を加え、原料が消失するまで攪拌した。反応液を 1 N 塩酸で洗浄し、有機層を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲル C-200) で精製し、目的物 1.38 g を得た。

(2) (1) の化合物 1.38 g を用い、実施例 599 の (3) に準じて目的物 553 mg を得た。

(3) (2) の化合物 14 g、ブromo酢酸エチル 5.85 ml、トリエチルアミン 14.7 ml 及びトルエン 100 ml の混合物を室温で 1 晩攪拌した。反応

液をエーテル-酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄して硫酸マグネシウム乾燥後、濾過、濾液を濃縮した。残渣をクロロホルム150mlに溶解し、(Boc)<sub>2</sub>O 12.6ml加えて原料が消失するまで室温で攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲルC-200、ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、目的物11.68gを得た。

(4) (3)の化合物10.13gを用い、実施例548の(2)に準じて目的物1.95gを得た。

(5) 3-ヒドロキシ-2-ブタノンを用いて実施例533の(1)から(3)に準じて合成したアミン及び(4)の化合物を用い、実施例118の(2)に準じてウレア体を得た。

(6) (5)の化合物を4N塩酸-ジオキサンで処理してBoc保護基を除去し、表題化合物を得た。

mass : 551, 553 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例689-690

実施例689及び実施例690の化合物は、実施例688に準じて製造した。

#### 実施例689

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

0.78-1.20 (7H, m), 2.24-2.78 (4H, m), 2.89-3.10 (2H, m), 3.40-3.59 (1H, m), 3.72 (2H, s), 4.10-4.22 (1H, m), 4.78 (1H, s), 6.10 (1H, br s), 7.27 (1H, d, J=6.5 Hz), 7.29 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.35 (1H, d, J=6.5 Hz), 7.40 (1H, s), 7.48 (1H, dd, J=7.7, 8.5 Hz), 8.32 (1H, d, J=8.5 Hz), 9.55 (1H, s), 12.1 (1H, br s).

mass : 565, 567 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 690

mass : 551, 553 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 691-692

実施例 691 及び実施例 692 の化合物は、実施例 693 に準じて製造した。

実施例 691

mass : 548 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 692

mass : 474 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 693

(1) 実施例 120 の化合物 54 mg、トランス-1, 4-ジアミノシクロヘキサンのモノ Boc 保護体 (トランス-1, 4-ジアミノシクロヘキサン、(Boc)<sub>2</sub>O 及びクロロホルムを用い、通常の方法に従い合成した) 56 mg を用い、実施例 409 の (1) に準じて目的物 61 mg を得た。

(2) (1) の化合物 61 mg を用い、実施例 548 の (2) に準じて目的物 37 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

0.98-1.20 (1H, m), 1.48-1.53 (4H, m), 1.88-2.09 (4H, m), 2.26-2.43 (2H, m), 2.63-2.71 (1H, m), 2.90-3.08 (1H, m), 3.23-3.83 (3H, m), 4.74-4.85 (1H, m), 6.71 (1H, s), 7.26 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.44 (1H, dd, J=7.4, 7.9 Hz), 7.54 (1H, dd, J=7.7, 8.3 Hz), 7.80 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.88 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.02-8.13 (2H, br), 8.23 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=6.6 Hz),

8. 48 (1H, d,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ ), 9. 20–9. 40 (1H, br),  
9. 84 (1H, s).

mass : 514 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 694–700

実施例 694 ないし実施例 700 の化合物は、実施例 693 に準じて製造した。

#### 実施例 694

mass : 490 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 695

mass : 514 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 696

mass : 514 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 697

mass : 560 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 698

mass : 527 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 699

mass : 536 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 700

mass : 528 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 701

実施例 703 の化合物を 100 mg 用い、実施例 118 の (4) に準じて表題



化合物 69 mg を得た。

mass : 298 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 702

(1) 3-アミノ-4-エトキシカルボニルピラゾールを用い、実施例 703 に準じて目的物を得た。

(2) (1) の化合物 300 mg を用い、実施例 118 の (4) に準じて表題化合物を得た。

mass : 370 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 703

(1) 3-アミノピラゾール 3.00 g、臭化ベンジル 5.60 g、水素化ナトリウム 1.72 g 及びジメチルホルムアミド 30 ml の混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウム乾燥後、濾過、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲル C-200、ヘキサン-酢酸エチル（3 : 1 ~ 1 : 1）にて精製し、目的物を 2.87 g 得た。

(2) (1) の化合物 2.89 g を用い、実施例 118 の (2) に準じて表題化合物 989 mg を得た。

mass : 388 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 704

(1) 実施例 702 の (1) の化合物 300 mg のテトラヒドロフラン（20 ml）溶液を 0℃ に冷却し、水素化リチウムアルミニウム 30 mg を加え 30 分攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、濾過、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲル C-200、ヘキサン-酢酸エチル

(1 : 1 ~ 1 : 2) にて精製し、表題化合物 248 mg を得た。

mass : 418 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 705

3-アミノ-1-メチルピラゾール 100 mg を用い、実施例 118 の (2) に準じて表題化合物 196 mg を得た。

mass : 312 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 706

(1) 参考例 3 の化合物 280 mg のクロロホルム (5 ml) 溶液に塩素ガスを吹き込み、生成した濾取した。このものを水酸化ナトリウム水溶液及びクロロホルムの混合物に溶解し、有機層を分離して濃縮した。残渣を TLC (Merck Art 5744、クロロホルム-メタノール (10 : 1)) で精製し、モノクロロ体 (A) を 84 mg 及びジクロロ体 (B) を 66 mg 得た。

(2) (1) - A の化合物 42 mg を用い実施例 1 に準じて表題化合物である白色結晶を得た。

mass : 343 (M+1)<sup>+</sup>.

#### 実施例 707

(1) 参考例 3 の化合物 2.02 g のクロロホルム溶液を -20°C に冷却し、臭素 1.16 ml を加え、10 分攪拌した。反応液を室温に戻し、析出した固体を濾取した。このものを水酸化ナトリウム水溶液及びクロロホルムの混合物に溶解し、有機層を分離して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲル C-200、クロロホルム-メタノール (99 : 1)) にて精製し、モノブロモ体 (A) を 1.30 g 及びジブロモ体 (B) を 1.14 g 得た。

(2) (1) - A の化合物 1.03 g を用い、実施例 1 に準じて表題化合物 1.24 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )

0.98–1.14 (1H, m), 2.22–2.40 (2H, m), 2.43–2.60 (1H, m), 3.27–3.40 (1H, m), 3.49–3.60 (1H, m), 4.73–4.80 (1H, m), 7.06 (1H, dd,  $J=7.2, 12\text{Hz}$ ), 7.26 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.59 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, ddd,  $J=2.1, 8.7, 12\text{Hz}$ ), 8.30 (1H, dd,  $J=2.1, 7.2\text{Hz}$ ), 8.26 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 10.0 (1H, s), 11.3 (1H, s).

mass : 387, 389 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例708

実施例707の(1)–Bの化合物を用い、実施例1に準じて表題化合物を得た。

mass : 467, 469 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例709

実施例706の(1)–Bの化合物37mgを用い実施例1に準じて表題化合物を得た。

mass : 378 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例710

(1) 4–ニトロ–1, 2–ベンゾイソチアゾール–3–オン 1, 1, –ジ  
オキシド100mg及び2–プロパノール67 $\mu\text{l}$ を用い、実施例56に準じて  
2種の化合物の混合物として淡黄色固体121mgを得た。

(2) (1)の混合物30mgを用い、参考例3に準じて反応を行った。粗生成物をTLC(Merck Art 5744、クロロホルム–メタノール(80 : 1))で精製し、N–アルキル体(A)を6mg及びO–アルキル体(B)を20mg得た。

(3) (2) -Aの化合物6mgを用い、実施例1に準じて表題化合物である白色固体2mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

1. 65 (6H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 4. 55 (1H, dq,  $J=7.8$ ,  
7. 8 Hz), 6. 95 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7. 04 (1H, t,  
 $J=6.3\text{ Hz}$ ), 7. 47 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7. 61 (1H,  
br), 7. 66-7. 78 (1H, m), 8. 47 (1H, d,  $J=5.7\text{ Hz}$ ),  
9. 00 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 13. 1 (1H, br).

mass : 361 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例711

実施例710の(2) -Bの化合物75mgを用い、実施例1に準じて表題化合物である淡黄色固体93mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

1. 45 (6H, d,  $J=6\text{ Hz}$ ), 5. 49 (1H, dq,  $J=6, 6\text{ Hz}$ ),  
6. 85 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7. 03-7. 07 (1H, m), 7.  
59-7. 75 (3H, m), 8. 27-8. 30 (1H, m), 8. 36 (1  
H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 11. 8 (1H, br).

mass : 361 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例712-713

実施例712ないし実施例713の化合物は、実施例710及び実施例711に準じて製造した。

#### 実施例712

mass : 387 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例713

mass : 387 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

実施例 7 1 4

実施例 7 1 1 の化合物 5 5 m g をテトラヒドロフラン 4 m l に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム 1 7 m g を加えて室温で 3 0 分攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、濾過、濾液を濃縮した。残渣を TLC (M e r c k A r t 5 7 4 4、クロロホルム-メタノール (8 0 : 1)) で精製し、表題化合物である白色固体 5 m g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

4. 4 1 (2H, b r), 7. 0 4 (1H, t,  $J=6\text{ Hz}$ ), 7. 4 0 (1H, d,  $J=7. 2\text{ Hz}$ ), 7. 4 7 (1H, d,  $J=8. 1\text{ Hz}$ ), 7. 5 6 (1H, t,  $J=8. 1\text{ Hz}$ ), 7. 7 5-7. 8 7 (2H, m), 8. 2 5-8. 3 3 (2H, m), 9. 8 4 (1H, s), 10. 9 (1H, b r).

m a s s : 3 0 5 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 7 1 5

実施例 7 1 4 の化合物を 5 m g 及び 2-プロパノール 7  $\mu$  l を用い、実施例 5 6 に準じて、表題化合物である白色固体 3 m g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)

1. 4 6 (3H, t,  $J=7. 2\text{ Hz}$ ), 4. 4 7 (2H, q,  $J=7. 2\text{ Hz}$ ), 4. 9 4 (2H, s), 6. 8 3 (1H, d,  $J=8. 1\text{ Hz}$ ), 7. 0 4 (1H, t,  $J=8. 4\text{ Hz}$ ), 7. 5 4 (1H, d,  $J=6. 9\text{ Hz}$ ), 7. 6 1 (1H, t,  $J=8. 1\text{ Hz}$ ), 7. 7 3 (1H, t,  $J=8. 7\text{ Hz}$ ), 7. 9 7 (1H, s), 8. 3 3 (1H, d,  $J=3. 3\text{ Hz}$ ), 8. 4 6 (1H, d,  $J=7. 8\text{ Hz}$ ), 12. 5 (1H, s).

m a s s : 3 7 7 (M+1)<sup>+</sup>.

(参考例)

参考例 1

9-フルオレノン-4-カルボン酸 10.0 g (44.6 mmol)、塩化チオニル 50 ml およびジメチルホルムアミド 1 ml の混合物を 1 時間還流した。反応液を濃縮し目的とする酸塩化物を黄色固体として得た。このものは精製せずに次の反応を行った。

アジ化ナトリウム 4.06 g (62.5 mmol) を水 50 ml に溶解し氷冷したところへ、上記酸塩化物をテトラヒドロフラン 200 ml に懸濁させたものを一気に加え、同温度で反応液を 1 時間攪拌した。反応液をテトラヒドロフラン-酢酸エチル (10 : 1) で抽出し、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥した。濾液を濃縮し、析出した結晶を濾過して目的化合物を 10.3 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.29–7.43 (2H, m), 7.56 (1H, dt,  $J=7.7\text{ Hz}$ ,  $1.3\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, dd,  $J=7.3\text{ Hz}$ ,  $1.3\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, dd,  $J=7.9\text{ Hz}$ ,  $1.2\text{ Hz}$ ), 8.43 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ).  
mass : 250 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

## 参考例 2

(1) 2-クロロ-3-ニトロ安息香酸 2 g (10.0 mmol) と塩化チオニル (30 ml) を室温にて混合し、4-ジメチルアミノピリジン 122 mg (1.00 mmol) を加え、反応液を 12 時間還流した。反応液を濃縮し酸クロライドの粗生成物を得た。ピロール 3.5 ml (50.0 mmol) とトリエチルアミン 7.0 ml (50.0 mmol) の塩化メチレン (80 ml) 溶液に上記酸クロライドを室温にて加え、反応液を同温度にて 6 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム乾燥後濾過、濃縮し粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、1 : 0 ~ 7 : 3) にて精製し、黄色油状物 2.43 g を得た。

(2) (1) で得られた黄色油状物 2.40 g (9.60 mmol) のジメチ

ルアセトアミド (180 ml) 溶液に酢酸カリウム 1.80 g (19.2 mmol) を加えて系内を窒素で置換した。ここへテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 1.10 g (0.960 mmol) を室温に加え 130°C で反応液を 1 晩攪拌した。反応液を酢酸エチルーエーテル (1 : 2) で希釈し水、飽和食塩水で順次洗浄、硫酸マグネシウム乾燥後濾過、濃縮し粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-クロロホルム、1 : 0 ~ 1 : 1) で精製し褐色固体の化合物 2.24 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 6.34 (1H, t,  $J=3.2\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, dd,  $J=3.3\text{ Hz}$ ,  $0.85\text{ Hz}$ ), 7.21 (1H, m), 7.35 (1H, dd,  $J=8.3\text{ Hz}$ ,  $7.3\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, dd,  $J=7.3\text{ Hz}$ ,  $1.0\text{ Hz}$ ), 8.28 (1H, dd,  $J=8.5\text{ Hz}$ ,  $1.0\text{ Hz}$ ) .

### 参考例 3

参考例 2 の化合物 2.24 g のメタノール-テトラヒドロフラン (1 : 1) 80 ml 溶液に 10% パラジウム炭素触媒 0.200 g を室温に加え、反応液を水素気流下、室温にて 12 時間攪拌した。不溶物をセライト濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、1 : 0 ~ 98 : 2 ~ 95 : 5) にて精製し、褐色固体の化合物 (参考例 3 の化合物) 1.03 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 0.80-0.93 (1H, m), 2.10-2.30 (2H, m), 2.43-2.51 (1H, m), 3.18-3.24 (1H, m), 3.38-3.47 (1H, m), 4.50 (1H, dd,  $J=10\text{ Hz}$ ,  $5.5\text{ Hz}$ ), 5.34 (2H, s), 6.72 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 6.76 (1H, d,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 7.11 (1H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ) .

### 参考例 4

(1) 窒素気流下、エタノール (90 ml) を氷冷したところへナトリウム 5

00 mg (22 mmol) を加え、反応液を室温で50分攪拌した。反応液を氷冷し、4-[2-[[(1,1-ジメチルエチル)ジフェニルシリル]オキシ]エチル]-2-ピリジンカルボニトリル45 g (120 mmol) のエタノール (150 ml) 溶液を15分かけて加え、反応液を室温に戻して4時間攪拌した。反応液に氷冷下1N塩酸120 ml (120 mmol) を加えて酸性にした後、さらに同温度で反応液に水50 ml を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1N水酸化ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後濾過、濃縮し褐色オイルを得た。シルカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、2:1~1:1) にて精製し、黄色オイル42 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.00 (9H, s), 1.45 (3H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 2.89 (2H, t,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 3.90 (2H, t,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 4.49 (2H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 7.28 (1H, d,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 7.32-7.45 (6H, m), 7.55 (4H, d), 7.99 (1H, s), 8.62 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ).

#### 参考例5

(1) 参考例4の化合物13 g (32 mmol) のメタノール (200 ml) 溶液にヒドラジン1水和物7.8 ml (160 mmol) を室温にて加え、反応液を同温度で19時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム乾燥後濾過、濾液を濃縮し黄色オイル14 gを得た。このものは精製せずに次の反応に用いた。

(2) (1) で得られた化合物のクロロホルム (100 ml) 溶液を氷冷し、1N塩酸97 ml (97 mmol) および亜硫酸ナトリウム4.5 g (65 mmol) を加え、同温度で反応液を40分攪拌した。反応液にクロロホルムを加え有機層を分離、硫酸マグネシウム乾燥後濾過、濾液を濃縮し黄色オイル14 gを得た。このものは精製せずに次の反応に用いた。

(3) (2) で得られた化合物14 g (32 mmol) のテトラヒドロフラン



(200 ml) 溶液に参考例3の化合物2.00 g (10.6 mmol) を室温にて加え、反応液を95℃で2.5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル、1:1~1:2）にて精製し、淡黄色結晶8.0 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.01 (9H, s), 1.22-1.37 (1H, m), 2.33-2.47 (2H, m), 2.58-2.65 (1H, m), 2.81 (2H, t,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 3.45 (1H, t,  $J=10\text{ Hz}$ ), 3.78 (1H, dt), 3.90 (2H, t,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 4.80 (1H, dd), 6.53 (1H, s), 6.82 (1H, d,  $J=5.2\text{ Hz}$ ), 7.30-7.47 (8H, m), 7.53-7.58 (5H, m), 8.07 (1H, d,  $J=4.2\text{ Hz}$ ), 8.32 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 12.0 (1H, s).

#### 参考例6

参考例5の化合物8.0 g (14 mmol) をクロロホルム50 ml に溶解したところへパラホルムアルデヒド71.44 g (2.38 mol) とtert-ブチルアミン250 ml (2.38 mol) を室温で攪拌して調製したイミン50 ml および濃硫酸1滴を加え、反応液を95℃で3日間攪拌した。反応液を濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル、3:1~1:1~1:2）にて精製し、無色粉末7.0 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98 (9H, s), 0.98-1.02 (1H, m), 1.28 (9H, s), 2.20-2.35 (3H, m), 2.80 (2H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 3.33-3.42 (1H, m), 3.64-3.73 (1H, m), 3.86 (2H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.67 (1H, d,  $J=12\text{ Hz}$ ), 4.73-4.80 (1H, m), 4.85 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 5.05-5.15 (1H, br), 5.43-5.52 (1H, br), 6.86 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 7.30-7.41 (6H, m), 7.49 (1H, dd), 7.54-7.60 (5H, m), 7.76 (2H, d,  $J=12\text{ Hz}$ ), 8.23 (1H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ).

### 参考例 7

参考例 6 の化合物 2.00 g をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し、フッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウムのテトラヒドロフラン溶液 (1.0 M) 3.50 ml (3.50 mmol) を室温にて加え、反応液を同温度で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウム乾燥濾過した。濾液を濃縮し析出した結晶を濾取した。濾液を濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル、1 : 2 ~ 0 : 1 ~ クロロホルム-メタノール、50 : 1) にて精製した。先に濾取した結晶と合わせて目的化合物を 700 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.2-1.35 (1H, m), 1.30 (9H, s), 2.20-2.40 (3H, m), 2.83 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 3.33-3.45 (1H, m), 3.61-3.74 (1H, m), 3.78 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 4.64-4.89 (3H, m), 5.07-5.20 (1H, m), 5.42-5.55 (1H, m), 6.91 (1H, d,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 7.45-7.59 (2H, m), 7.74-7.81 (2H, m), 8.28 (1H, d,  $J=5.3\text{ Hz}$ ).

### 参考例 8

(1) 参考例 7 の化合物 190 mg をクロロホルム 2 ml に溶解しトリフェニルホスフィン 146 mg (0.56 mmol)、ジフェニルリン酸アジド 0.12 ml (0.56 mmol) およびジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (40%) 0.24 ml (0.55 mmol) を室温にて加え、反応液を同温度で 15 時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて水、飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後、濾過濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、19 : 1) で精製し、淡黄色不定形物 130 mg を得た。

(2) (1) で得られた化合物 130 mg をメタノール-テトラヒドロフラン

(1 : 1) 2 ml に溶解し、室温で 10%パラジウム炭素触媒 130 mg を加え水素気流下、反応液を同温度で 2 時間攪拌した。不溶物をセライトで濾過し濾液を濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール、19 : 1) で精製し表題化合物を淡黄色油状物として 32 mg および実施例 109 の化合物 80 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.23-1.35 (1H, m), 1.29 (9H, s), 2.21-2.41 (3H, m), 2.89 (2H, br t), 3.00 (2H, br t), 3.34-3.41 (1H, m), 3.62-3.71 (1H, m), 4.65 (1H, d,  $J=12\text{Hz}$ ), 4.73-4.80 (1H, m), 4.83 (1H, d,  $J=12\text{Hz}$ ), 5.00-5.20 (1H, br), 5.40-5.50 (1H, br), 6.81 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.50 (2H, t), 7.71 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.26 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

#### 参考例 9

実施例 81 の化合物 800 mg をピリジン 25 ml に溶解し、室温にて塩化メタンスルホン酸 0.263 ml (3.40 mmol) を加え、反応液を同温度で 1 時間攪拌した。不溶物を濾過し濾液を濃縮した。残渣をジメチルホルムアミドに溶解し、室温にてアジ化ナトリウム 295 mg (4.54 mmol) を加え、反応液を 80°C で 30 分攪拌した。反応液を室温に戻して水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後、濾過濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル、1 : 2 ~ 0 : 1) にて精製し目的物 265 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.23-1.37 (1H, m), 2.33-2.51 (2H, m), 2.57-2.67 (1H, m), 2.90 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.46 (1H, dt,  $J=10\text{Hz}$ ,  $3.2\text{Hz}$ ), 3.61 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.77 (1H, q), 4.77-4.84 (1H, m), 6.81 (1H, s), 6.90 (1H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.57 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ),

8. 17 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 8. 34 (1H, d,  $J=7.2$  Hz),  
8. 76 (1H, s).

#### 参考例 10

(1) p-ニトロベンゼンスルホニルクロリド 5. 00 g (22. 6 mmol) のクロロホルム (50 ml) 溶液を氷冷したところへ、トリエチルアミン 4. 72 ml (33. 8 mmol) および 2, 4-ジメトキシベンジルアミン 5. 05 g (30. 1 mmol) を加え、反応液を室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて 1 N 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し硫酸マグネシウム乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。このものは精製を行わずに次の反応を行った。

(2) (1) で得られた化合物 1. 12 g と参考例 7 の化合物 1. 00 g をクロロホルム 10 ml に溶解し、トリフェニルホスフィン 758 mg (2. 89 mmol) とジエチルアゾジカルボキシレートのトルエン溶液 (40%) 1. 26 ml (2. 89 mmol) を室温にて加え、反応液を同温度で 15 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、1 : 2 ~ 1 : 4) で精製し黄色不定型物 1. 54 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1. 20-1. 40 (1H, m), 1. 30 (9H, s), 2. 20-2. 43 (3H, m), 2. 74 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 3. 33-3. 45 (3H, m), 3. 61 (3H, s), 3. 67-3. 73 (1H, m), 3. 73 (3H, s), 4. 36 (2H, s), 4. 66 (1H, d,  $J=12$  Hz), 4. 71-4. 80 (1H, m), 4. 84 (1H, d,  $J=12$  Hz), 6. 29 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 6. 40 (1H, dd,  $J=8.0$  Hz, 4. 0), 6. 73 (1H, d,  $J=4.0$  Hz), 7. 16 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7. 43-7. 57 (3H, m), 7. 67 (2H, t), 7. 77 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7. 80 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 8. 19-8. 22 (3H, m).

参考例 1 1

参考例 1 0 の化合物 7 5 0 m g をジメチルホルムアミド 7 . 5 m l に溶解し、室温にて炭酸ナトリウム 2 9 0 m g ( 2 . 7 4 m m o l ) とチオフェノール 0 . 1 2 0 m l ( 1 . 1 7 m m o l ) を反応液に加え、さらに反応液を室温で 4 日間攪拌した。不溶物を濾過し濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( クロロホルム-メタノール、5 0 : 1 ~ 9 : 1 ~ 4 : 1 ) にて精製し淡黄色不定型物を 3 5 0 m g 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 1 . 3 0 ( 1 0 \text{H}, \text{s} ) , 2 . 1 0 - 2 . 3 7 ( 3 \text{H}, \text{m} ) , 2 . 7 5 - 2 . 9 0 ( 4 \text{H}, \text{m} ) , 3 . 3 4 - 3 . 4 3 ( 1 \text{H}, \text{m} ) , 3 . 7 3 - 3 . 7 7 ( 9 \text{H}, \text{m} ) , 4 . 6 7 ( 1 \text{H}, \text{d}, \text{J} = 9 . 6 \text{Hz} ) , 4 . 7 7 ( 1 \text{H}, \text{d d} ) , 4 . 8 5 ( 1 \text{H}, \text{d}, \text{J} = 9 . 6 \text{Hz} ) , 5 . 0 5 - 5 . 1 5 ( 1 \text{H}, \text{b r} ) , 5 . 4 0 - 5 . 5 0 ( 1 \text{H}, \text{b r} ) , 6 . 3 9 ( 2 \text{H}, \text{d}, \text{J} = 8 . 0 \text{Hz} ) , 6 . 8 7 ( 1 \text{H}, \text{d}, \text{J} = 6 . 4 \text{Hz} ) , 7 . 0 9 ( 1 \text{H}, \text{d d} ) , 7 . 4 7 - 7 . 5 7 ( 2 \text{H}, \text{m} ) , 7 . 7 5 ( 2 \text{H}, \text{d}, \text{J} = 6 . 4 \text{Hz} ) , 8 . 2 5 ( 1 \text{H}, \text{d}, \text{J} = 4 . 8 \text{Hz} ) .

## ( 製剤化例 )

以下に本発明の化合物の製剤化例を示すが、本発明の化合物の製剤化は、本製剤化例に限定されるものではない。

製剤化例 1

実施例 1 3 1 の化合物 4 5 ( 部 )

重質酸化マグネシウム 1 5

乳糖 7 5

を均一に混合して 3 5 0  $\mu\text{m}$  以下の粉末状又は細粒状の散剤とする。この散剤をカプセル容器に入れてカプセル剤とした。

製剤化例 2

実施例 1 3 1 の化合物 4 5 ( 部 )

澱粉 15

乳糖 16

結晶性セルロース 21

ポリビニルアルコール 3

蒸留水 30

を均一に混合した後、破碎造粒して乾燥し、次いで篩別して1410～177 $\mu$ mの大きさの顆粒剤とした。

### 製剤化例 3

製剤化例 2 と同様の方法で顆粒剤を作った後、この顆粒剤 96 部に対してステアリン酸カルシウム 4 部を加えて圧縮成形し、直径 10 mm の錠剤を作製した。

### 製剤化例 4

製剤化例 2 の方法で得られた顆粒剤の 90 部に対して結晶性セルロース 10 部及びステアリン酸カルシウム 3 部を加えて圧縮成形し、直径 8 mm の錠剤とした後、これにシロップゼラチン、沈降性炭酸カルシウム混合懸濁液を加えて糖衣錠を作製した。

### 製剤化例 5

実施例 131 の化合物 0.6 (部)

非イオン系界面活性剤 2.4

生理的食塩水 97

を加温混合してからアンプルに入れ、滅菌を行って注射剤を作製した。

## 産業上の利用可能性

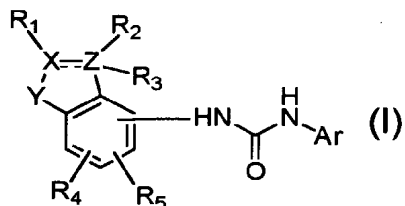
本発明によれば、本発明化合物は、腫瘍細胞に対して、顕著な増殖阻止作用を示すことから、悪性腫瘍の治療を目的とする Cdk 4 及び／又は Cdk 6 阻害剤等を提供することができる。本発明によれば、本発明化合物は、腫瘍細胞に対して、顕著な増殖阻止作用を示すことから、悪性腫瘍の治療を目的とする新規 C

d k 4 及び／又は C d k 6 阻害剤等を提供することができる。

特許出願人 萬有製薬株式会社

# 請求の範囲

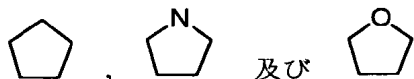
(1) 一般式 (I)



- 5 [式中、Arは、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラゾリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾチアゾリル基及びベンゾオキサゾリル基からなる群から選択される含窒素複素芳香環基であつて、
- 10 1) 低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換基並びに式： $Y_1-W_1-Y_2-R_p$  (式中、 $R_p$ は、水素原子又は該置換基を
- 25 適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基若しく



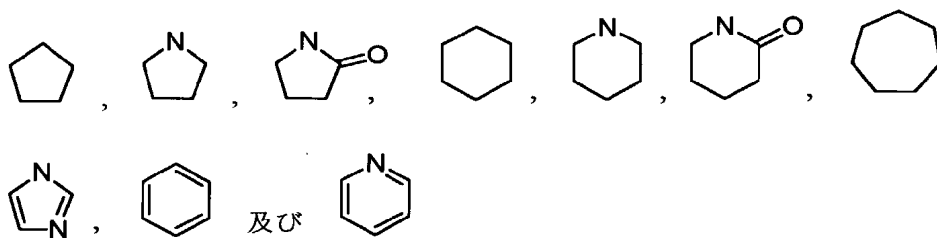
は低級アルキニル基若しくは該置換基を適宜1ないし3個、さらには



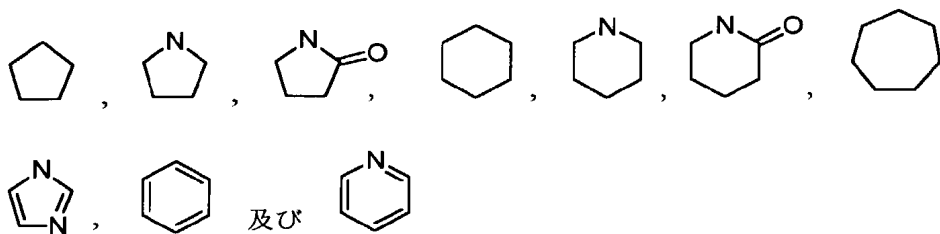
- からなる群より選択される部分構造を含む2環性若しくは3環性の縮合環を有していてもよい、シクロ低級アルキル基、アリール基、イミダゾリル基、イソキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、フラザニル基、トリアゾリル基、ベンゾジオキサニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基若しくはイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基、 $W_1$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $NR_q$ 、 $SO_2NR_q$ 、 $N(R_q)SO_2NR_r$ 、 $N(R_q)SO_2$ 、 $CH(OR_q)$ 、 $CONR_q$ 、 $N(R_q)CO$ 、 $N(R_q)CONR_r$ 、 $N(R_q)COO$ 、 $N(R_q)CSO$ 、 $N(R_q)COS$ 、 $C(R_q)=CR_r$ 、 $C\equiv C$ 、 $CO$ 、 $CS$ 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)NR_q$ 、 $OC(S)NR_q$ 、 $SC(O)$ 、 $SC(O)NR_q$ 又は $C(O)O$ （ここにおいて、 $R_q$ 及び $R_r$ は、水素原子若しくは低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシ

- カルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、
- 5 低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換基又は
- 10 該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示す)、 $Y_1$ 及び $Y_2$ は、同一又は異なって、単結合又は該2環性若しくは3環性の縮合環を1個有していてもよい、直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基を示す)で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基を有していてもよい含窒素
- 15 複素芳香環基、
- 2) 低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキル
- 20 アンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基及び低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基からなる群より選択される置換基(以下、環上置換基と略す。)が結合する環上の炭素原子、その隣接する炭素原子並びに当該環上置換基上の炭素原子、酸素原子及び/又は窒素原子
- 25

とともに一緒になって、



からなる群より選択される5員ないし7員環を形成する含窒素複素芳香環基又は  
 3) 式:  $Y_1-W_1-Y_2-R_p$  (式中、 $Y_1$ 、 $W_1$ 、 $Y_2$ 及び $R_p$ は前記の意味を有  
 5 する) で表される置換基が結合する環上の炭素原子、その隣接する炭素原子並び  
 に当該置換基上の炭素原子、酸素原子及び/又は窒素原子とともに一緒になって、



からなる群より選択される5員ないし7員環を形成する含窒素複素芳香環基、X  
 及びZは、同一又は異なって、炭素原子若しくは窒素原子を示すか、適宜、結合

- 10 する、 $R_1$ 又は $R_2$ 及び/若しくは $R_3$ と一緒に、CH又は窒素原子、Yは、  
 CO、SO又は $SO_2$ 、 $R_1$ は、水素原子若しくは式:  $Y_3-W_2-Y_4-R_s$  (式中、  
 $R_s$ は、水素原子又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アル  
 キル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、アリー  
 15 基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル  
 基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エ  
 チレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリ  
 ミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、  
 ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチ  
 リジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、  
 20 ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリル基、  
 チアジアゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、フラザニル基、トリア

ゴリル基、ベンゾジオキサニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基若しくはイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジニル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ

5 基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基、 $W_2$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $NR_t$ 、 $SO_2NR_u$ 、 $N(R_t)SO_2NR_u$ 、 $N(R_t)SO_2$ 、 $CH(OR_t)$ 、 $CONR_t$ 、 $N(R_t)CO$ 、 $N(R_t)CONR_u$ 、 $N(R_t)COO$ 、 $N(R_t)CSO$ 、 $N(R_t)COS$ 、 $C(R_v)=CR_t$ 、 $C\equiv C$ 、 $CO$ 、 $CS$ 、 $OC(O)$ 、

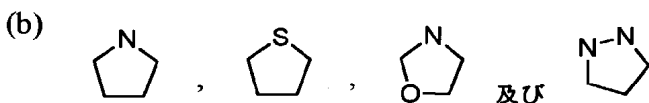
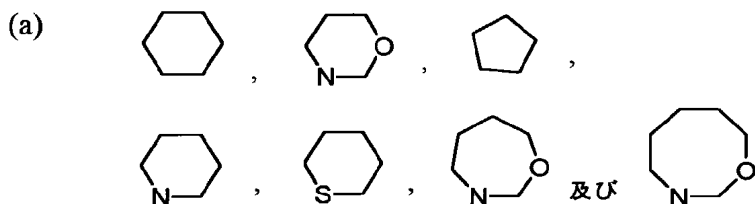
10  $OC(O)NR_t$ 、 $OC(S)NR_t$ 、 $SC(O)$ 、 $SC(O)NR_t$ 又は $C(O)O$ （ここにおいて、 $R_t$ 及び $R_u$ は、水素原子若しくは低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、

15 カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換基又は該置換基を適宜1ないし

20 3個有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示す)、 $Y_3$ 及び $Y_4$ は、同一又は異なって、単結合又は直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基を示す)で示される置換基、又は低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、

25

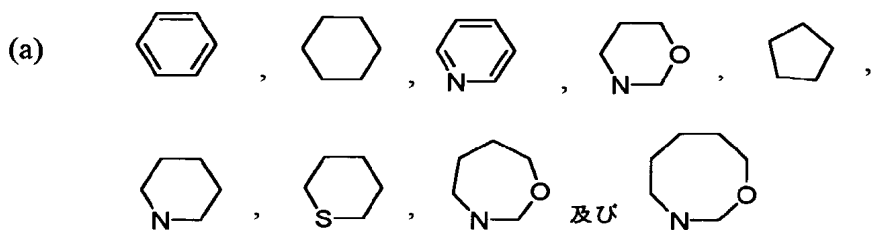
- 低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群から選択される置換基並びに式： $Y_3-W_2-Y_4-R_5$ 。(式中、 $R_5$ 、 $W_2$ 、 $Y_3$ 及び $Y_4$ は、前記の意味を有する)で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一若しくは異なる置換基を有してもよい低級アルキル基であるか、又は、Xと共に窒素原子を形成し、 $R_2$ 及び $R_3$ は、同一又は異なって、独立して水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基若しくは式： $Y_3-W_2-Y_4-R_5$ 。(式中、 $R_5$ 、 $W_2$ 、 $Y_3$ 及び $Y_4$ は、前記の意味を有する)で示される置換基であるか、 $R_2$ 及び $R_3$ の何れか一方が、 $R_1$ 及びXと共に一緒になって形成する、



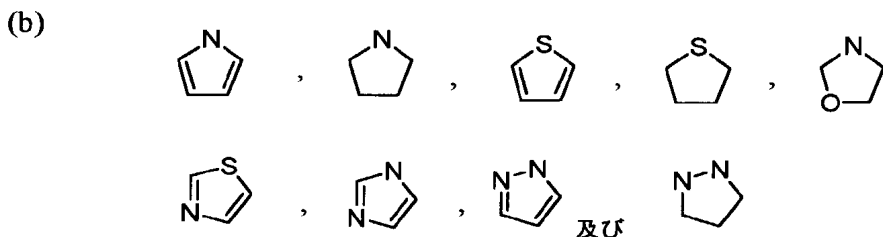
- からなる群より選択される飽和の5員ないし8員環基において、他方が結合して、環上の炭素原子若しくは窒素原子、当該環上の環上置換基に含まれる、炭素原子、

- 酸素原子及び／又は窒素原子とともに5員ないし7員環形成するか、又は一緒になつて、スピロシクロ低級アルキル基、結合するZと共にオキシ基を形成するか、若しくは結合するZ、R<sub>1</sub>及びXと共に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1種若しくはそれ以上包含してもよく、低級アルキル基、置換基を有していてもよいスピロシクロ低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、
- 5 低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級
- 10 アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群から選択される置換基並びに式：Y<sub>1</sub>-W<sub>1</sub>-Y<sub>2</sub>-
- 15 R<sub>p</sub> (式中、R<sub>p</sub>、W<sub>1</sub>、Y<sub>1</sub>及びY<sub>2</sub>は、前記の意味を有する) で示される置換基からなる群から選択される置換基であつて、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基、さらには、適宜1ないし3個の同一若しくは異なる置換基を有してもよいシクロ低級アルキル基、アリール基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリ
- 20 ジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、

- ベンゾフラニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、フラザニル基、トリアゾリル基、ベンゾジオキサニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基並びにイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、イミダゾリジニル基、  
 5 テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基からなる群より選択される環と縮合していてもよい、



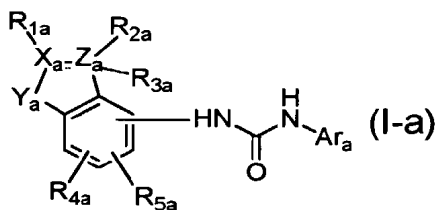
10 並びに



- からなる群より選択される飽和若しくは不飽和の5員ないし8員環基を形成し、  
 $R_4$ 及び $R_5$ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基  
 若しくは式： $Y_3-W_2-Y_4-R_5$ （式中、 $R_5$ 、 $W_2$ 、 $Y_3$ 及び $Y_4$ は前記の意味  
 15 を有する）で示される置換基又は低級アルキル基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低  
 20 級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低

- 級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群から選択される置換基並びに式： $Y_3-W_2-Y_4-R_5$ 。(式中、 $R_5$ 、 $W_2$ 、 $Y_3$ 及び $Y_4$ は前記の意味を有する)で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基を有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示し、式  $=$  は、単結合又は二重結合を示す]で表される化合物又はその塩。

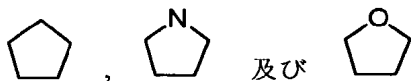
(2) 一般式 (I-a)



- [式中、 $Ar_a$ は、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアゾリル基、ピラゾリル基及びイミダゾリル基からなる群から選択される含窒素複素芳香環基であって、
- 1') 低級アルキル基、水酸基、ハロゲン原子、ホルミル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基及び低級アルキルスルホニルアミノ基からなる群より選択される置換基並びに式： $Y_{1a}-W_{1a}-Y_{2a}-R_{pa}$  (式中、 $R_{pa}$ は、水素原子又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基若しくは低級アルキニル基若しくは該置換基を適宜1ないし3個、

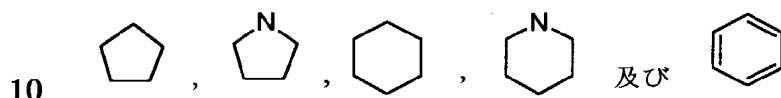


さらには



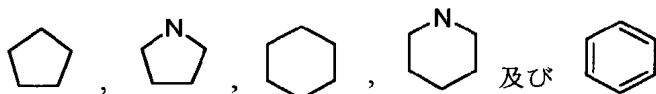
- からなる群より選択される部分構造を含む2環性若しくは3環性の縮合環を有していてもよい、シクロ低級アルキル基、アリール基、イミダゾリル基、イソキサゾリル基、イソキノリル基、インドリル基、エチレンジオキシフェニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノリル基、ベンゾイミダゾリル基、チアゾリル基、チエニル基及びトリアゾリル基からなる群より選択される芳香族複素環基若しくはイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、モルホリノ基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基、 $W_{1a}$ は、酸素原子、硫黄原子、 $NR_{qa}$ 、 $SO_2NR_{qa}$ 、 $N(R_{qa})SO_2$ 、 $CONR_{qa}$ 、 $N(R_{qa})CO$ 、 $N(R_{qa})COO$ 、 $C(R_{qa})=CR_{ra}$ 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)NR_{qa}$ 又は $C(O)O$ （ここにおいて、 $R_{qa}$ 及び $R_{ra}$ は、水素原子若しくは低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、水酸基、ハロゲン原子、ホルミル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基及び低級アルキルスルホニルアミノ基からなる群より選択される置換基又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示す)、 $Y_{1a}$ 及び
- 25  $Y_{2a}$ は、同一又は異なって、単結合又は該2環性若しくは3環性の縮合環を1個有していてもよい、直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基を示す)で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基を有していてもよい含窒素複素芳香環基、

- 2') 低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基及びアロイルアミノ基からなる群より選択される置換基が結合する環上の炭素原子、その隣接する炭素原子並びに当該環上置換基上の炭素原子、酸素原子及び／又は窒素原子とともに一緒になって、



からなる群より選択される5員ないし6員環を形成する含窒素複素芳香環基又は3') 式:  $Y_{1a}-W_{1a}-Y_{2a}-R_{pa}$  (式中、 $Y_{1a}$ 、 $W_{1a}$ 、 $Y_{2a}$  及び  $R_{pa}$  は前記の意味を有する) で表される置換基が結合する環上の炭素原子、その隣接する炭素原子並びに当該置換基上の炭素原子、酸素原子及び／又は窒素原子とともに一緒

15 になって、



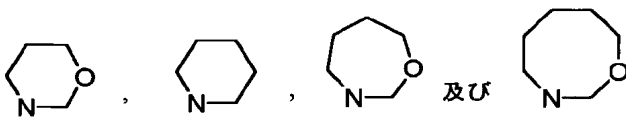
からなる群より選択される5員ないし6員環を形成する含窒素複素芳香環基、 $X_a$  及び  $Z_a$  は、同一又は異なって、炭素原子若しくは窒素原子を示すか、適宜、結合する、 $R_{1a}$  又は  $R_{2a}$  及び／若しくは  $R_{3a}$  と一緒になって、CH 又は窒素原子、 $Y_a$  は、CO、SO 又は  $SO_2$ 、 $R_{1a}$  は、水素原子若しくは式:  $Y_{3a}-W_{2a}-Y_{4a}-R_{sa}$  (式中、 $R_{sa}$  は、水素原子又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロ低級アルキル基、アリール基及びインドリル基からなる群より選択される芳香族複素環基若しくはテトラヒドロピリジル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基及びモルホリノ

20 基からなる群より選択される脂肪族複素環基、 $W_{2a}$  は、単結合、 $NR_{ta}$ 、CH ( $O$   $R_{ta}$ )、 $CONR_{ta}$ 、 $N(R_{ta})CO$ 、 $N(R_{ta})COO$ 、 $OC(O)NR_{ta}$  又は  $C(O)O$  (ここにおいて、 $R_{ta}$  は、水素原子、該置換基を適宜1ないし3個

25

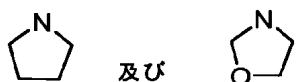
- 有していてもよい、低級アルキル基、アリール基又はアラルキル基を示す)、 $Y_{3a}$ 及び $Y_{4a}$ は、同一又は異なって、単結合又は直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基又は低級アルキル基、水酸基、カルバモイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基及びアロイルアミノ基からなる群から選択される置換基並びに式： $Y_{3a}-W_{2a}-Y_{4a}-R_{5a}$  (式中、 $R_{5a}$ 、 $W_{2a}$ 、 $Y_{3a}$ 及び $Y_{4a}$ は、前記の意味を有する) で示される置換基からなる群から選択される置換基であつて、適宜1ないし3個の同一若しくは異なる置換基を有してもよい低級アルキル基であるか、又は、 $X$ と共に窒素原子を形成し、 $R_{2a}$ 及び $R_{3a}$ は、同一又は異なって、独立して水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基若しくは式： $Y_{3a}-W_{2a}-Y_{4a}-R_{5a}$  (式中、 $R_{5a}$ 、 $W_{2a}$ 、 $Y_{3a}$ 及び $Y_{4a}$ は、前記の意味を有する) で示される置換基であるか、 $R_{2a}$ 及び $R_{3a}$ の何れか一方が、 $R_{1a}$ 及び $Xa$ と共に一緒になって形成する、

(a-1)



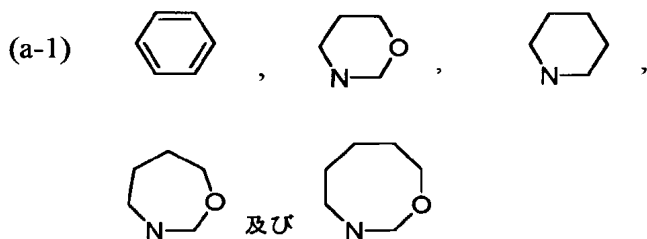
20 並びに

(b-1)

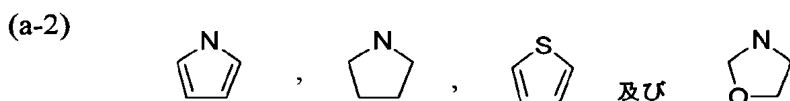


- からなる群より選択される飽和の5員ないし8員環基において、他方が結合して、環上の炭素原子若しくは窒素原子、当該環上の環上置換基に含まれる、炭素原子、酸素原子及び/又は窒素原子とともに5員ないし7員環形成するか、又は一緒になって、スピロシクロ低級アルキル基、結合する $Z$ と共にオキシ基を形成するか、若しくは結合する $Z_a$ 、 $R_{1a}$ 及び $Xa$ と共に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から

- なる群から選択されるヘテロ原子を1種若しくはそれ以上包含してもよく、低級アルキル基、置換基を有していてもよいスピロシクロ低級アルキル基、水酸基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基及びアロイルアミノ基からなる群から選択される置換基並びに式： $Y_{1a}-W_{1a}-Y_{2a}-R_{pa}$ （式中、 $R_{pa}$ 、 $W_{1a}$ 、 $Y_{1a}$ 及び $Y_{2a}$ は、前記の意味を有する）で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基、さらには、適宜1ないし3個の同一若しくは異なる置換基を有してもよいシクロ低級アルキル基、アリール基、ピリジル基及びピラゾリル基からなる群より選択される芳香族複素環基並びにピペリジニル基及びピロリジニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基からなる群より
- 15 選択される環と縮合していてもよい、



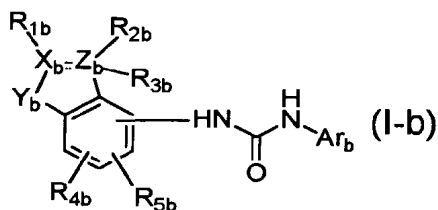
並びに



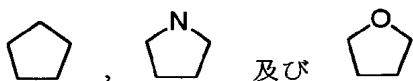
- からなる群より選択される飽和若しくは不飽和の5員ないし8員環基を形成し、
- 20  $R_{4a}$ 及び $R_{5a}$ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基若しくは式： $Y_{3a}-W_{2a}-Y_{4a}-R_{sa}$ （式中、 $R_{sa}$ 、 $W_{2a}$ 、 $Y_{3a}$ 及び $Y_{4a}$ は前記の意味を有する）で示される置換基又は低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アル

- キルアミノ基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基及びアロイルアミノ基からなる群から選択される置換基並びに式： $Y_{3a}-W_{2a}-Y_{4a}-R_{5a}$ （式中、 $R_{5a}$ 、 $W_{2a}$ 、 $Y_{3a}$ 及び $Y_{4a}$ は前記の意味を有する）で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基を有していてもよい、低級アルキル基、アリアル基若しくはアラ
- 5 低級アルキル基を示し、式  $\equiv$  は、単結合又は二重結合を示す]で表される請求項1に記載の化合物又はその塩。

(3) 一般式 (I-b)

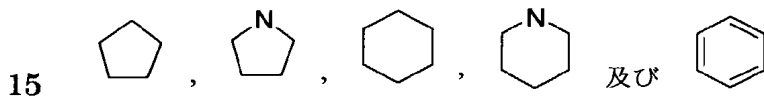


- 10 [式中、 $Ar_b$ は、ピリジル基及びピラゾリル基からなる群から選択される含窒素複素芳香環基であって、
- 1' ) 水酸基、ハロゲン原子、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基及び低級アルキルアミノ低級アルキル基からなる群より選択される置換基並びに式： $Y_{1b}-W_{1b}-Y_{2b}-R_{pb}$ （式中、 $R_{pb}$ は、水素原子又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基若しくは低級アルキニル基若しくは該置換基を適宜1ないし3個、さらには
- 15

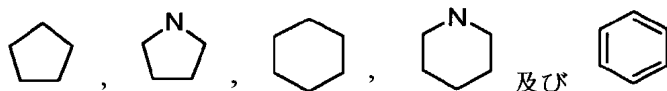


- 20 からなる群より選択される部分構造を含む2環性若しくは3環性の縮合環を有していてもよい、シクロ低級アルキル基、アリアル基、ピリジル基及びピラゾリル基からなる群より選択される芳香族複素環基若しくはイソキサゾリニル基、テトラヒドロピリジル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、モルホリノ基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基、 $W_{1b}$ は、 $NR_{qb}$ 、 $N(R_{qb})SO_2$ 、 $CONR_{qb}$ 、 $N(R_{qb})CO$ 、 $N(R_{qb})COO$ 、 $OC(O)$ 又は $C(O)O$ （ここにおいて、 $R_{qb}$ 及び $R_{rb}$ は、
- 25

- 水素原子若しくは水酸基、ハロゲン原子、シクロ低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アミノ基及び低級アルキルアミノ低級アルキル基からなる群より選択される置換基又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、アリーール基若しくはアラルキル基を示す)、 $Y_{1b}$ 及び $Y_{2b}$ は、同一又は異なって、単結合又は該2環性若しくは3環性の縮合環を1個有していてもよい、直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基を示す)で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基を有していてもよい含窒素複素芳香環基、
- 5
- 10 2' ) 低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基及び低級アルキルアミノ低級アルキル基からなる群より選択される置換基が結合する環上の炭素原子、その隣接する炭素原子並びに当該環上置換基上の炭素原子、酸素原子及び/又は窒素原子とともに一緒になって、



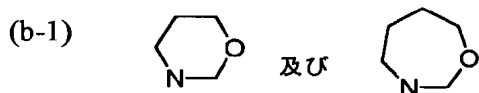
- からなる群より選択される5員ないし6員環を形成する含窒素複素芳香環基又は3' ) 式： $Y_{1b}-W_{1b}-Y_{2b}-R_{pb}$  (式中、 $Y_{1b}$ 、 $W_{1b}$ 、 $Y_{2b}$ 及び $R_{pb}$ は前記の意味を有する)で表される置換基が結合する環上の炭素原子、その隣接する炭素原子並びに当該置換基上の炭素原子、酸素原子及び/又は窒素原子とともに一緒になって、
- 20



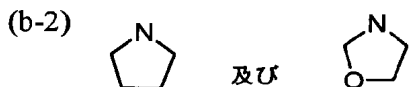
- からなる群より選択される5員ないし6員環を形成する含窒素複素芳香環基、 $X_b$ 及び $Z_b$ は、同一又は異なって、炭素原子若しくは窒素原子を示すか、適宜、結合する、 $R_{1b}$ 又は $R_{2b}$ 及び/若しくは $R_{3b}$ と一緒に、 $CH$ 又は窒素原子、
- 25  $Y_b$ は、 $CO$ 、 $SO$ 又は $SO_2$ 、 $R_{1b}$ は、水素原子若しくは式： $Y_{3b}-W_{2b}-Y_{4b}-R_{sb}$  (式中、 $R_{sb}$ は、水素原子又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、シクロ低級アルキル基及びアリーール基、 $W_{2b}$ は、単結

合、 $N(R_{tb})COO$ 又は $C(O)O$ （ここにおいて、 $R_{tb}$ は、水素原子、該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、アリール基又はアラルキル基を示す）、 $Y_{3b}$ 及び $Y_{4b}$ は、同一又は異なって、単結合又は直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基を示す)で示される置換基、又はヒドロキシ低

- 5 級アルキル基及び式： $Y_{3b}-W_{2b}-Y_{4b}-R_{sb}$ （式中、 $R_{sb}$ 、 $W_{2b}$ 、 $Y_{3b}$ 及び $Y_{4b}$ は、前記の意味を有する）で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一若しくは異なる置換基を有してもよい低級アルキル基であるか、又は、 $X$ と共に窒素原子を形成し、 $R_{2b}$ 及び $R_{3b}$ は、同一又は異なって、独立して水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基
- 10 若しくは式： $Y_{3b}-W_{2b}-Y_{4b}-R_{sb}$ （式中、 $R_{sb}$ 、 $W_{2b}$ 、 $Y_{3b}$ 及び $Y_{4b}$ は、前記の意味を有する）で示される置換基であるか、 $R_{2b}$ 及び $R_{3b}$ の何れか一方が、 $R_{1b}$ 及び $X_b$ と共に一緒になって形成する、



並びに

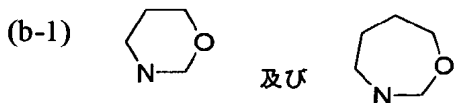


15

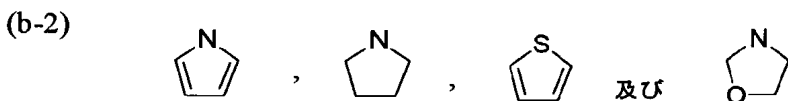
からなる群より選択される飽和の5員ないし7員環基において、他方が結合して、環上の炭素原子若しくは窒素原子、当該環上の環上置換基に含まれる、炭素原子、酸素原子及び/又は窒素原子とともに5員ないし7員環形成するか、又は一緒になって、スピロシクロ低級アルキル基、結合する $Z$ と共にオキソ基を形成するか、

- 20 若しくは結合する $Z_b$ 、 $R_{1b}$ 及び $X_b$ と共に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1種若しくはそれ以上包含してもよく、低級アルキル基、置換基を有していてもよいスピロシクロ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基及び低級アルコキシカルボニル基からなる群から選択される置換基並びに式： $Y_{1b}-W_{1b}-Y_{2b}-R_{pb}$ （式中、 $R_{pb}$ 、 $W_{1b}$ 、 $Y_{1b}$ 及び $Y_{2b}$ は、
- 25 前記の意味を有する）で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基、さらには、適宜1ないし3個の同一若しくは異なる置換基を有してもよいシクロ低級アルキル基、アリール基並

びにピペリジニル基及びピロリジニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基からなる群より選択される環と縮合していてもよい、



並びに



5

からなる群より選択される飽和若しくは不飽和の5員ないし7員環基を形成し、 $R_{4b}$ 及び $R_{5b}$ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子若しくは式： $Y_{3b}-W_{2b}-Y_{4b}-R_{5b}$ （式中、 $R_{5b}$ 、 $W_{2b}$ 、 $Y_{3b}$ 及び $Y_{4b}$ は前記の意味を有する）で示される置換基又は低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロ低

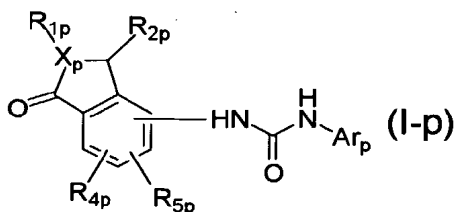
10

級アルキル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基及びアロイルアミノ基からなる群から選択される置換基並びに式： $Y_{3b}-W_{2b}-Y_{4b}-R_{5b}$ （式中、 $R_{5b}$ 、 $W_{2b}$ 、 $Y_{3b}$ 及び $Y_{4b}$ は前記の意味を有する）で示される置換基から

15

なる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基を有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示し、式  $\equiv$  は、単結合又は二重結合を示す]で表される請求項1又は2に記載の化合物又はその塩。

(4) 一般式 (I-p)



20

[式中、 $Ar_p$ は、適宜置換基を有していてもよい含窒素複素芳香環基、 $X_p$ は、炭素原子 (CH) 又は窒素原子、 $R_{1p}$ は、水素原子又は適宜置換基を有してもよい低級アルキル基、 $R_{2p}$ は、水素原子又はオキシ基（結合する炭素原子と共にカルボニル基を形成する）を示すか、又は結合する炭素原子、 $R_{1p}$ 及び $X_p$ と共



に窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1種もしくはそれ以上包含してもよく適宜置換基を有していてもよい、飽和もしくは不飽和の5員もしくは6員環基を形成し、 $R_{4p}$ 及び $R_{5p}$ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基又は適宜置換基を有していてもよい、低級アルキル基、アリール基もしくはアラルキル基を示す] で表される請求項1ないし3に記載の化合物又はその塩。

- (5) N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (5-(2-オクチルアミノメチル) ピラゾール-3-イル) ウレア、
- 10 N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (5-(2-メチル-4, 4-ジメチルペンチルアミノメチル) ピラゾール-3-イル) ウレア、
- 15 N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (5-(5-メトキシインダン-2-イルアミノメチル) ピラゾール-3-イル) ウレア、
- 20 N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (5-(2-メチルインダン-2-イルアミノメチル) ピラゾール-3-イル) ウレア、
- 25 N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (5-(5-クロロインダン-2-イルアミノメチル) ピラゾール-3-イル) ウレア、
- N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (5-(6-メチルピリジン-2-イル) ピラゾール-3-イル) ウレア、
- N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (5-(ピロリジン-2-イル) ピラゾール-3-イル) ウレア、
- N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (5-(t-ブチルアミノメチル) ピラゾール-3-イル) ウレア、
- N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (5-(ピラゾロ [5, 4-b] ピリジン-3-イル) ウレア、
- N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (5-(1-ヒドロキシメチルシクロペンチルアミノメチル) ピラゾール-3-イル) ウレア、
- N' - (ピロリジノ [2, 1-b] -4-オキソイソインドリン-8-イル) -N- (5-(N-t-ブチル-N-メチルアミノメチル) ピラゾール-3-イル) ウレア、
- N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソイ

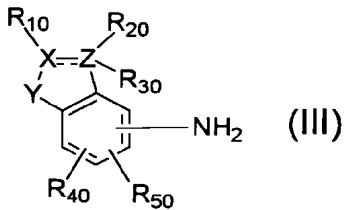
- ンドリン-4-オン-8-イル) -N-(4-(N-ベンジル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) ピリジン-2-イル) ウレア、N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N-(4-(N-ベンジル-4-ピペリジル) ピリジン-2-イル) ウレア、N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N-(4-(N-ベンジル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ウレア、N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N-(4-(N-ベンジル-3-ピペリジル) ピリジン-2-イル) ウレア、N' - (ピロリジノ [2, 1-b] -4-オキソイソインドリン-8-イル) -N-(4-(1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ウレア、N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N-(4-(N-アセチル-3-ピペリジル) ピリジン-2-イル) ウレア、N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N-(ピペリジノ [3, 4-c] ピリジン-6-イル) ウレア、N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N-(ピロリジノ [3, 4-c] ピリジン-5-イル) ウレア、N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N-(4-(シクロヘキシルアミノエチル) ピリジン-2-イル) ウレア、N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N-(4-(N-シクロヘキシルピロリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ウレア、N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N-(4-(N-ベンジルピロリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ウレア、N' - (N-シクロペンチル-3-メチルイソインドリン-1-オン-4-イル) -N-(ピリジン-2-イル) ウレア、N' - (3-t-ブチルイソインドリノ [3, 2-b] オキサゾリジン-4-オン-8-イル) -N-(4-(N-ベンジルピロリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ウレア、N' - (2-メチルイソインドリノ [3, 2-b] ペルヒドロ-1, 3-オキサジン-5-オン-9-イル) -N-(4-(N-ベンジルピロリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ウレア及びN' - (イソインドリノ [2, 3-b] ペルヒドロ-1, 4-メタノ-6, 11a-ベンゾキサジ

ン-11-オン-7-イル) N- (ピリジン-2-イル) ウレアである請求項1記載の化合物。

- (6) N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (5- (2-オクチルアミノメチル) ピラゾール-3-イル) ウレア、
- 5 N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (5- (2-メチル-4, 4-ジメチルペンチルアミノメチル) ピラゾール-3-イル) ウレア、 N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (5- (5-メトキシインダン-2-イルアミノメチル) ピラゾール-3-イル) ウレア、 N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-
- 10 4-オン-8-イル) -N- (5- (2-メチルインダン-2-イルアミノメチル) ピラゾール-3-イル) ウレア、 N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (5- (5-クロロインダン-2-イルアミノメチル) ピラゾール-3-イル) ウレア、 N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (4- (N-ベンジル-1,
- 15 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) ピリジン-2-イル) ウレア、 N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (4- (N-ベンジル-4-ピペリジル) ピリジン-2-イル) ウレア、 N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (ピペリジノ [3, 4-c] ピリジン-6-イル) ウレア、 N' - (ピロリジノ [2,
- 20 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (4- (N-シクロヘキシルピロリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ウレア、 N' - (ピロリジノ [2, 1-b] イソインドリン-4-オン-8-イル) -N- (4- (N-ベンジルピロリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ウレア、 N' - (3-t-ブチルイソインドリノ [3, 2-b] オキサゾリジン-4-オン-8-イル) -N-
- 25 (4- (N-ベンジルピロリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ウレア、 N' - (2-メチルイソインドリノ [3, 2-b] ペルヒドロ-1, 3-オキサジン-5-オン-9-イル) -N- (4- (N-ベンジルピロリジン-3-イル) ピリジン-2-イル) ウレア及び N' - (イソインドリノ [2, 3-b] ペルヒドロ-1, 4-メタノ-6, 11a-ベンゾキサジン-11-オン-7-イル) N- (ピ

リジン-2-イル) ウレアである請求項1記載の化合物。

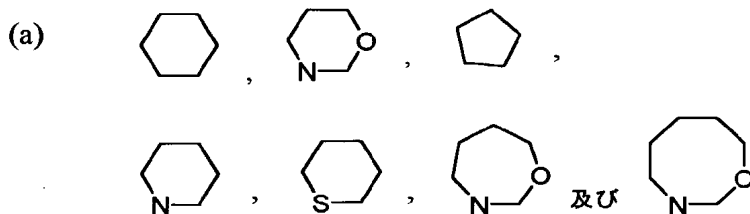
(7) 一般式 (III)



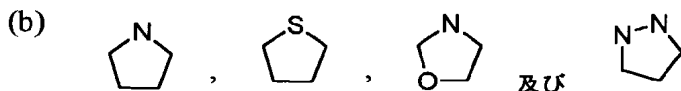
- [式中、X及びZは、同一又は異なって、炭素原子若しくは窒素原子を示すか、  
 5 適宜、結合する、R<sub>10</sub>又はR<sub>20</sub>及び/若しくはR<sub>30</sub>と一緒にあって、CH又は窒素原子、Yは、CO、SO又はSO<sub>2</sub>、R<sub>10</sub>は、水素原子若しくは式：Y<sub>30</sub>-W<sub>20</sub>-Y<sub>40</sub>-R<sub>s0</sub> (式中、R<sub>s0</sub>は、水素原子又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、アリール基、イミダゾリル基、イソキサゾリル基、イソキノリル基、  
 10 イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベン  
 15 ゴキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、フラザニル基、トリアゾリル基、ベンゾジオキサニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基若しくはイソキサゾリニル基、  
 20 ヒドロフラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基、W<sub>20</sub>は、単結合、酸素原子、硫黄原子、SO、SO<sub>2</sub>、NR<sub>t0</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>t0</sub>、N(R<sub>t0</sub>)SO<sub>2</sub>NR<sub>u0</sub>、N(R<sub>t0</sub>)SO<sub>2</sub>、CH(OR<sub>t0</sub>)、CONR<sub>t0</sub>、N(R<sub>t0</sub>)CO、N(R<sub>t0</sub>)CON  
 25 R<sub>u0</sub>、N(R<sub>t0</sub>)COO、N(R<sub>t0</sub>)CSO、N(R<sub>t0</sub>)COS、C(R<sub>v0</sub>)=CR<sub>r0</sub>、C≡C、CO、CS、OC(O)、OC(O)NR<sub>t0</sub>、OC(S)N

- $R_{t_0}$ 、 $SC(O)$ 、 $SC(O)NR_{t_0}$ 又は $C(O)O$ （ここにおいて、 $R_{t_0}$ 及び  
 $R_{u_0}$ は、水素原子若しくは低級アルキル基、保護されていてもよい水酸基、シア  
ノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシル基、カルバ  
モイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、保護  
5 されていてもよいヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級  
アルキル基、保護されていてもよいカルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低  
級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキ  
シカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級  
アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ  
10 基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、  
保護されていてもよいアミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ  
基、トリ低級アルキルアンモニオ基、保護されていてもよいアミノ低級アルキル  
基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、  
トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロ  
15 イルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィ  
ニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、保護さ  
れていてもよいヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より  
選択される置換基又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アル  
キル基、アリール基若しくはアラルキル基を示す)、 $Y_{3_0}$ 及び $Y_{4_0}$ は、同一又は  
20 異なって、単結合又は直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基を示す) で示さ  
れる置換基、又は低級アルキル基、保護されていてもよい水酸基、シアノ基、ハ  
ロゲン原子、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、  
ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、保護されてい  
てもよいヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、  
25 保護されていてもよいカルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、  
低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルア  
ミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバ  
モイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキ  
ルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、保護されてい

- てもよいアミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群から選択される置換基並びに式： $Y_{30}-W_{20}-Y_{40}-R_{s0}$ （式中、 $R_{s0}$ 、 $W_{20}$ 、 $Y_{30}$ 及び $Y_{40}$ は、前記の意味を有する）で示される置換基からなる群から選択される置換基であつて、適宜1ないし3個の同一若しくは異なる置換基を有してもよい低級アルキル基であるか、又は、Xと共に窒素原子を形成し、 $R_{20}$ 及び $R_{30}$ は、同一又は異なつて、独立して水素原子、保護されていてもよい水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基若しくは式： $Y_{30}-W_{20}-Y_{40}-R_{s0}$ （式中、 $R_{s0}$ 、 $W_{20}$ 、 $Y_{30}$ 及び $Y_{40}$ は、前記の意味を有する）で示される置換基であるか、 $R_{20}$ 及び $R_{30}$ の何れか一方が、 $R_{10}$ 及びXと共に一緒になつて形成する、

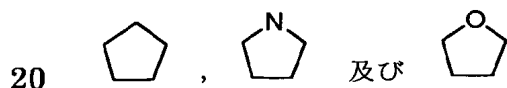


並びに



- からなる群より選択される飽和の5員ないし8員環基において、他方が結合して、環上の炭素原子若しくは窒素原子、当該環上の環上置換基に含まれる、炭素原子、酸素原子及び／又は窒素原子とともに5員ないし7員環形成するか、又は一緒になつて、スピロシクロ低級アルキル基、結合するZと共にオキソ基を形成するか、若しくは結合するZ、 $R_{10}$ 及びXと共に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1種若しくはそれ以上包含してもよく、低級アルキル基、置換基を有していてもよいスピロシクロ低級アルキル基、保護されて

- いてもよい水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、保護されていてもよいカルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、保護されていてもよいアミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群から選択される置換基並びに式:  $Y_{10}-W_{10}-Y_{20}-R_{p0}$ 。(式中、 $R_{p0}$ は、水素原子又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基若しくは低級アルキニル基若しくは該置換基を適宜1ないし3個、さらには



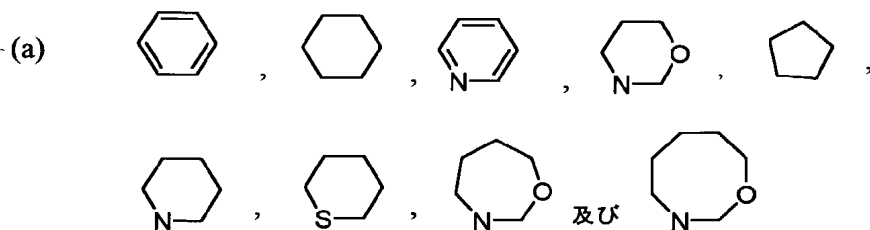
- からなる群より選択される部分構造を含む2環性若しくは3環性の縮合環を有していてもよい、シクロ低級アルキル基、アリール基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリ

- アゾリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、フラザニル基、トリアゾリル基、ベンゾジオキサニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基若しくはイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基、 $W_{10}$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $NR_{q0}$ 、 $SO_2NR_{q0}$ 、 $N(R_{q0})SO_2NR_{r0}$ 、 $N(R_{q0})SO_2$ 、 $CH(O$
- 10  $R_{q0})$ 、 $CONR_{q0}$ 、 $N(R_{q0})CO$ 、 $N(R_{q0})CONR_{r0}$ 、 $N(R_{q0})COO$ 、 $N(R_{q0})CSO$ 、 $N(R_{q0})COS$ 、 $C(R_{q0})=CR_{r0}$ 、 $C\equiv C$ 、 $CO$ 、 $CS$ 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)NR_{q0}$ 、 $OC(S)NR_{q0}$ 、 $SC(O)$ 、 $SC(O)NR_{q0}$ 又は $C(O)O$ （ここにおいて、 $R_{q0}$ 及び $R_{r0}$ は、水素原子若しくは低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、保護されていてもよい水酸基、
- 15 シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、保護されていてもよいカルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アル
- 20 コキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、保護されていてもよいアミノ低級アル
- 25 アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基から



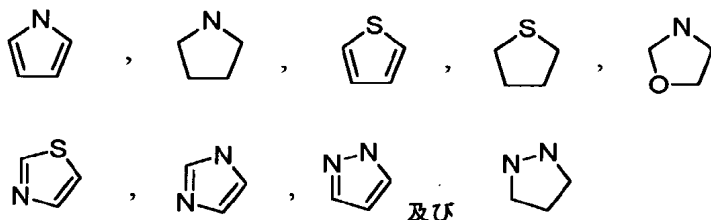
なる群より選択される置換基又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示す)、 $Y_{10}$ 及び $Y_{20}$ は、同一又は異なって、単結合又は該2環性若しくは3環性の縮合環を1個有していてもよい、直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基を示す)で示される置換基

- 5 からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基、さらには、適宜1ないし3個の同一若しくは異なる置換基を有してもよいシクロ低級アルキル基、アリール基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、
- 10 ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、ピロリル基、
- 15 フリル基、フラザニル基、トリアゾリル基、ベンゾジオキサニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基並びにイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基からなる群より選択される環と縮合していてもよい、
- 20

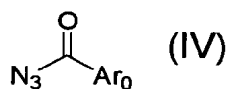


並びに

(b)



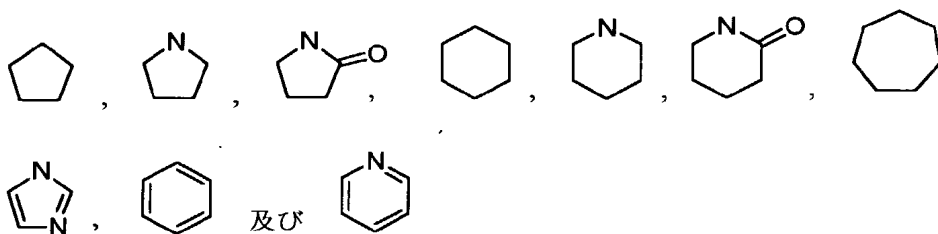
- からなる群より選択される飽和若しくは不飽和の5員ないし8員環基を形成し、  
 $R_{40}$ 及び $R_{50}$ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、保護されてい  
 てもよい水酸基、保護されていてもよいアミノ基若しくは式： $Y_{30}-W_{20}-Y_{40}-$   
 5  $R_{50}$  (式中、 $R_{50}$ 、 $W_{20}$ 、 $Y_{30}$ 及び $Y_{40}$ は前記の意味を有する) で示される置  
 換基又は低級アルキル基、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキ  
 シル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイル  
 オキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキ  
 10 ル基、ハロ低級アルキル基、保護されていてもよいカルボキシ低級アルキル基、  
 カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、  
 低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アル  
 キル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバ  
 モイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモ  
 イルオキシ基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級  
 15 アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、保護されていてもよいアミ  
 ノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミ  
 ノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイ  
 ルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低  
 級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニ  
 20 ルアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミ  
 ノ基からなる群から選択される置換基並びに式： $Y_{30}-W_{20}-Y_{40}-R_{50}$  (式  
 中、 $R_{50}$ 、 $W_{20}$ 、 $Y_{30}$ 及び $Y_{40}$ は前記の意味を有する) で示される置換基から  
 なる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換  
 基を有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示  
 25 し、式  $\equiv$  は、単結合又は二重結合を示す] で表される化合物と、一般式 (I  
 V)



[式中、Ar<sub>0</sub> は、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラゾリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾチアゾリル基及びベンゾオキサゾリル基からなる群から選択される含窒素複素芳香環基であって、

- 5 1) 低級アルキル基、保護されていてもよい水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、保護されていてもよいカルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換基並びに式: Y<sub>10</sub>-W<sub>10</sub>-Y<sub>20</sub>-R<sub>p0</sub> (式中、R<sub>p0</sub>、W<sub>10</sub>、Y<sub>10</sub>及びY<sub>20</sub>は、前記の意味を有する) で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基を有していてもよい含窒素複素芳香環基、
- 10 2) 低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、保護されていてもよいヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、保護されていてもよいカルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級
- 15
- 20
- 25

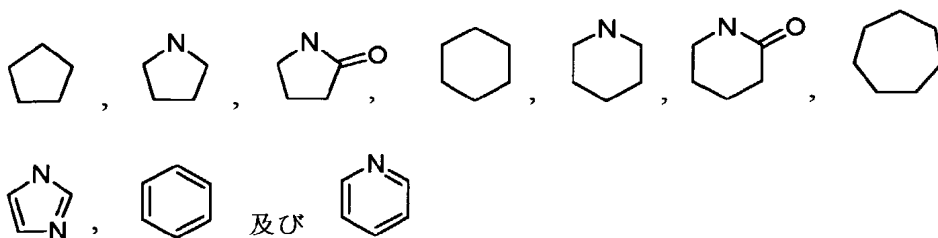
- アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、保護されていてもよいアミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基及び低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基からなる群より選択される置換基（以下、保護されていてもよい環上置換基と略す。）が結合する環上の炭素原子、その隣接する炭素原子並びに当該保護されていてもよい環上置換基上の炭素原子、酸素原子及び／又は窒素原子とともに一緒になって、



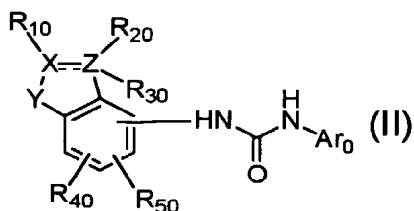
- 15 からなる群より選択される保護されていてもよい5員ないし7員環を形成する含窒素複素芳香環基又は

3) 式:  $Y_{10}-W_{10}-Y_{20}-R_{p0}$  (式中、 $Y_{10}$ 、 $W_{10}$ 、 $Y_{20}$ 及び $R_{p0}$ は前記の意味を有する) で表される置換基が結合する環上の炭素原子、その隣接する炭素原子並びに当該置換基上の炭素原子、酸素原子及び／又は窒素原子とともに一緒

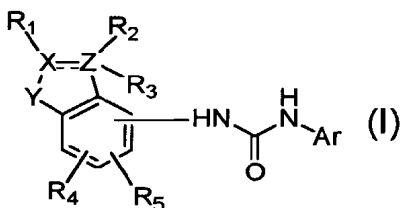
- 20 になって、



からなる群より選択される保護されていてもよい5員ないし7員環を形成する含窒素複素芳香環基を示す] で表される化合物とを反応させ、一般式 (I I)



5 [式中、Ar<sub>0</sub>、X、Y、Z、R<sub>10</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>50</sub> 及び式 == は、前記の意味を有する] の化合物とし、適宜保護基を除去するを特徴とする、一般式 (I)

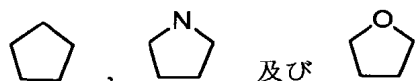


10 [式中、Ar は、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラゾリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾチアゾリル基及びベンゾオキサゾリル基からなる群から選択される含窒素複素芳香環基であって、

1) 低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ  
 15 基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイル  
 20 オキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ

基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換基並びに式： $Y_1-W_1-Y_2-R_p$ （式中、 $R_p$ は、水素原子又は該置換基を

- 5 適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基若しくは低級アルキニル基若しくは該置換基を適宜1ないし3個、さらには



からなる群より選択される部分構造を含む2環性若しくは3環性の縮合環を有し

ていてもよい、シクロ低級アルキル基、アリール基、イミダゾリル基、イソオキ

- 10 サゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル

基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキ

サゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピ

ラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒ

ドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベ

- 15 ンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリ

アゾリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、

ピロリル基、フリル基、フラザニル基、トリアゾリル基、ベンゾジオキサニル基

及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基若し

しくはイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、イ

- 20 ミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラ

ジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、テ

トラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択

される脂肪族複素環基、 $W_1$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $N$

$R_q$ 、 $SO_2NR_q$ 、 $N(R_q)SO_2NR_r$ 、 $N(R_q)SO_2$ 、 $CH(OR_q)$ 、 $C$

- 25  $ONR_q$ 、 $N(R_q)CO$ 、 $N(R_q)CONR_r$ 、 $N(R_q)COO$ 、 $N(R_q)C$

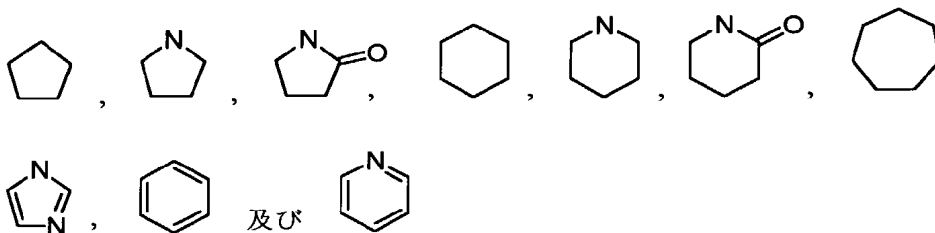
$SO$ 、 $N(R_q)COS$ 、 $C(R_q)=CR_r$ 、 $C\equiv C$ 、 $CO$ 、 $CS$ 、 $OC(O)$ 、

$OC(O)NR_q$ 、 $OC(S)NR_q$ 、 $SC(O)$ 、 $SC(O)NR_q$ 又は $C(O)$

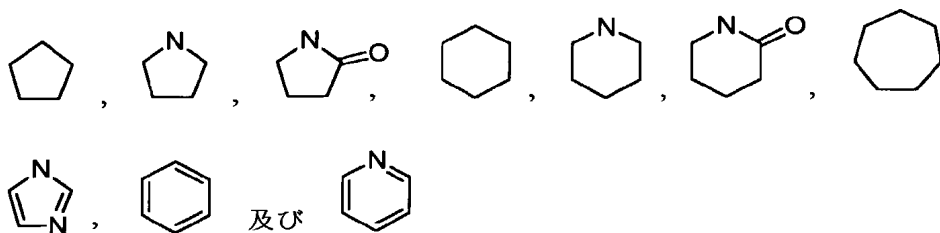
$O$ （ここにおいて、 $R_q$ 及び $R_r$ は、水素原子若しくは低級アルキル基、シクロ低

- 級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級
- 5 アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、
- 10 低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換基又は
- 15 該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示す)、 $Y_1$ 及び $Y_2$ は、同一又は異なって、単結合又は該2環性若しくは3環性の縮合環を1個有していてもよい、直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基を示す)で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基を有していてもよい含窒素
- 20 複素芳香環基、
- 2) 低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボ
- 25 ニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキル

アンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基及び低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基からなる群より選択される置換基（以下、環上置換基と略す。）が結合する環上の炭素原子、その隣接する炭素原子並びに当該環上置換基上の炭素原子、酸素原子及び／又は窒素原子とともに一緒になって、



からなる群より選択される5員ないし7員環を形成する含窒素複素芳香環基又は3)式： $Y_1-W_1-Y_2-R_p$ （式中、 $Y_1$ 、 $W_1$ 、 $Y_2$ 及び $R_p$ は前記の意味を有する）で表される置換基が結合する環上の炭素原子、その隣接する炭素原子並びに当該置換基上の炭素原子、酸素原子及び／又は窒素原子とともに一緒になって、

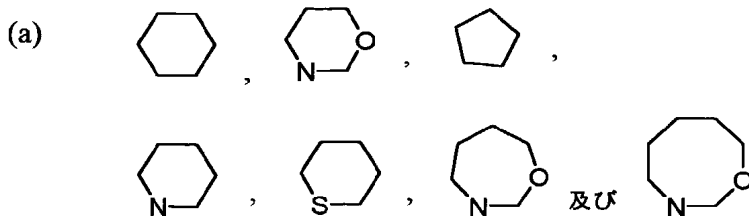


からなる群より選択される5員ないし7員環を形成する含窒素複素芳香環基、 $R_1$ は、水素原子若しくは式： $Y_3-W_2-Y_4-R_s$ 。（式中、 $R_s$ は、水素原子又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、アリール基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニ

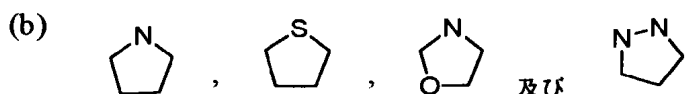


- ル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、フラザニル基、トリアゾリル基、ベンゾジオキサニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基若しくはイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジニル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基、 $W_2$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $NR_t$ 、 $SO_2NR_t$ 、 $N(R_t)SO_2NR_u$ 、 $N(R_t)SO_2$ 、 $CH(OR_t)$ 、 $CONR_t$ 、 $N(R_t)CO$ 、 $N(R_t)CONR_u$ 、 $N(R_t)COO$ 、 $N(R_t)CSO$ 、 $N(R_t)COS$ 、 $C(R_v)=CR_t$ 、 $C\equiv C$ 、 $CO$ 、 $CS$ 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)NR_t$ 、 $OC(S)NR_t$ 、 $SC(O)$ 、 $SC(O)NR_t$ 又は $C(O)O$ （ここにおいて、 $R_t$ 及び $R_u$ は、水素原子若しくは低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換基又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示す)、 $Y$

- $Y_3$ 及び $Y_4$ は、同一又は異なって、単結合又は直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基を示す)で示される置換基、又は低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ
- 5 低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ
- 10 シ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル
- 15 基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群から選択される置換基並びに式： $Y_3-W_2-Y_4-R_5$ 。(式中、 $R_5$ 、 $W_2$ 、 $Y_3$ 及び $Y_4$ は、前記の意味を有する)で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一若しくは異なる置換基を有してもよい低級アルキル基であるか、又は、Xと共に窒素原子を形成し、 $R_2$
- 20 及び $R_3$ は、同一又は異なって、独立して水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基若しくは式： $Y_3-W_2-Y_4-R_5$ 。(式中、 $R_5$ 、 $W_2$ 、 $Y_3$ 及び $Y_4$ は、前記の意味を有する)で示される置換基であるか、 $R_2$ 及び $R_3$ の何れか一方が、 $R_1$ 及びXと共に一緒になって形成する、

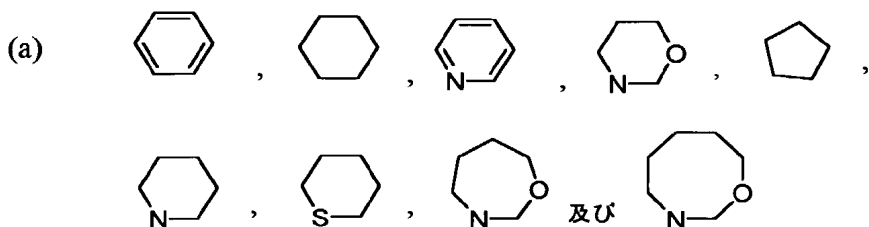


25 並びに

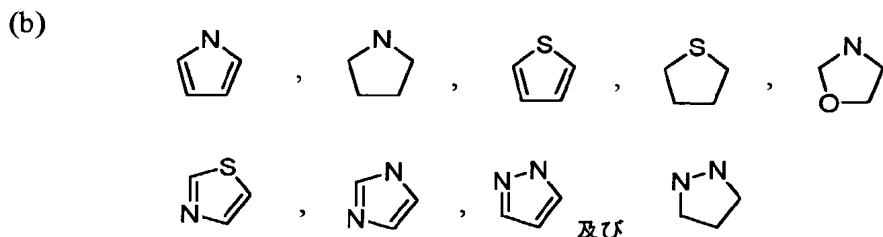


- からなる群より選択される飽和の5員ないし8員環基において、他方が結合して、環上の炭素原子若しくは窒素原子、当該環上の環上置換基に含まれる、炭素原子、酸素原子及び／又は窒素原子とともに5員ないし7員環形成するか、又は一緒になつて、スピロ低級アルキル基、結合するZと共にオキシ基を形成するか、若しくは結合するZ、R<sub>1</sub>及びXと共に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1種若しくはそれ以上包含してもよく、低級アルキル基、置換基を有していてもよいスピロシクロ低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ホルミル基、
- 5 低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群から選択される置換基並びに式: Y<sub>1</sub>-W<sub>1</sub>-Y<sub>2</sub>-R<sub>p</sub> (式中、R<sub>p</sub>、W<sub>1</sub>、Y<sub>1</sub>及びY<sub>2</sub>は、前記の意味を有する) で示される置換基からなる群から選択される置換基であつて、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換
- 10 基、さらには、適宜1ないし3個の同一若しくは異なる置換基を有してもよいシクロ低級アルキル基、アリール基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリ
- 15
- 20
- 25

- ジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、フラザニル基、トリアゾリル基、ベンゾジオキサニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基並びにイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基からなる群より選択される環と縮合していてもよい、



並びに



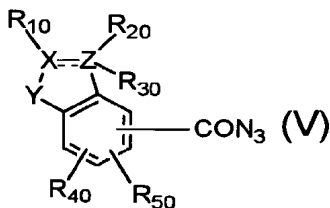
15

からなる群より選択される飽和若しくは不飽和の5員ないし8員環基を形成し、 $R_4$ 及び $R_5$ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基若しくは式： $Y_3-W_2-Y_4-R_s$ 。(式中、 $R_s$ 、 $W_2$ 、 $Y_3$ 及び $Y_4$ は前記の意味を有する)で示される置換基又は低級アルキル基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低

20

- 級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群から選択される置換基並びに式： $Y_3-W_2-Y_4-R_5$ （式中、 $R_5$ 、 $W_2$ 、 $Y_3$ 及び $Y_4$ は前記の意味を有する）で示される置換基からなる群から選択される置換基であつて、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基を有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示し、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 及び式  $\equiv$  は、前記の意味を有する]の化合物又はその塩の製造法。

15 (8) 一般式 (V)

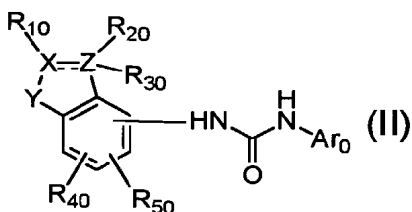


[式中、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$  及び式  $\equiv$  は、前記の意味を有する]で表される化合物と一般式 (V I)

H<sub>2</sub>N-Ar<sub>0</sub> (VI)

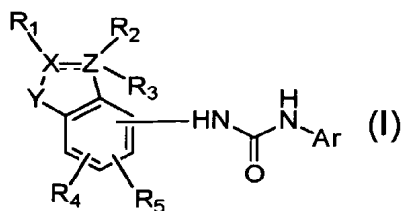
[式中、Ar<sub>0</sub> は、前記の意味を有する]で表される化合物とを反応させ、一般

20 式 (I I)



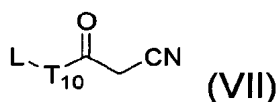
[式中、Ar<sub>0</sub>、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$  及び式  $\equiv$  は、

前記の意味を有する] の化合物とし、適宜保護基を除去することを特徴とする、  
一般式 (I)

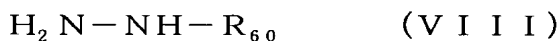


[式中、Ar、X、Y、Z、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 及び式  $\equiv$  は、前記の  
5 意味を有する] の化合物又はその塩の製造法。

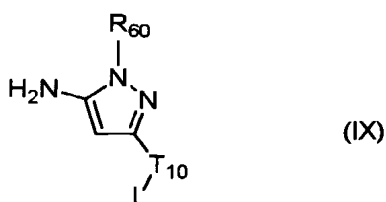
(9) 一般式 (VII)



[式中、Lは、保護されていてもよい他の官能基に変換可能な官能基を有する反  
応性置換基、T<sub>10</sub>は、単結合又は適宜、保護された置換基を有していてもよい、  
10 直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基、アリール基、芳香族複素環基、脂肪  
族複素環基若しくはアラルキル基を含む変換可能な官能基を有するAr<sub>0</sub>を示  
す] の化合物と一般式 (VIII)

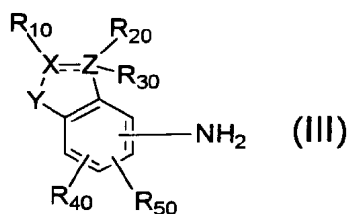


[式中、R<sub>60</sub>は、水素原子又はアミノ基の保護基を示す] の化合物を反応させ  
15 て、一般式 (IX)

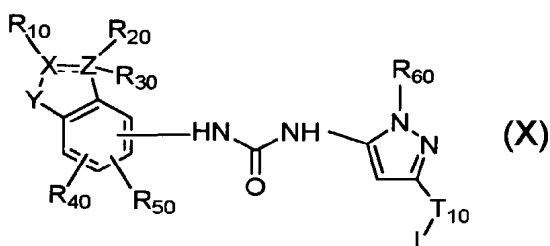


[式中、T<sub>10</sub>、R<sub>60</sub> 及びLは、前記の意味を有する] の化合物とし、該化合物、  
一般式 (III)

【化1】

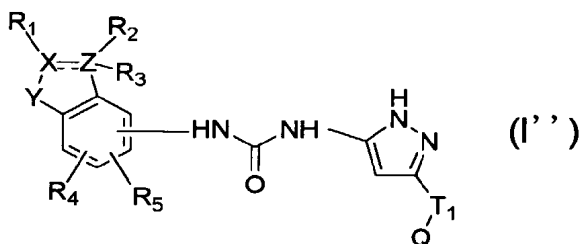


[式中、X、Y、Z、 $R_{10}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$  及び式  $\equiv$  は、前記の意味を有する] の化合物及びギ酸エステルの反応性誘導体を、適宜塩基の存在下に反応させて、一般式 (X)



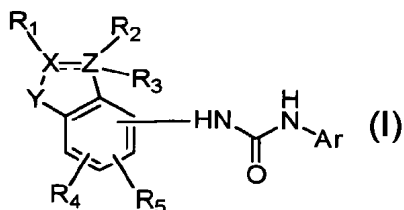
5

[式中、X、Y、Z、 $T_{10}$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$ 、 $R_{60}$ 、式  $\equiv$  及びLは、前記の意味を有する] の化合物とした後、置換基Lの変換反応及び/又は保護基を除去することを特徴とする、一般式 (I'')



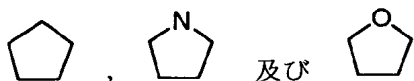
10 [式中、 $T_1$ は、単結合又は直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基、アリール基、芳香族複素環基、脂肪族複素環基若しくはアラルキル基を含む変換可能な官能基を有する $A_r$ 、Qは、 $W_1-Y_2-R_p$ を示し(ここで、 $W_1$ 、 $Y_2$ 及び $R_p$ は前記の意味を有する)、X、Y、Z、R、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  及び式  $\equiv$  は、前記の意味を有する] の化合物又はその塩の製造法。

15 (10) 一般式 (I)



[式中、Arは、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピラゾリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾチアゾリル基及びベンゾオキサゾリル基からなる群から選択される含窒素複素芳香環基であつて、

- 1) 低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル
- 10 基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミ
- 15 ノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミ
- 20 基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換基並びに式： $Y_1-W_1-Y_2-R_p$  (式中、 $R_p$ は、水素原子又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、低級アルケニル基若しくは低級アルキニル基若しくは該置換基を適宜1ないし3個、さらには

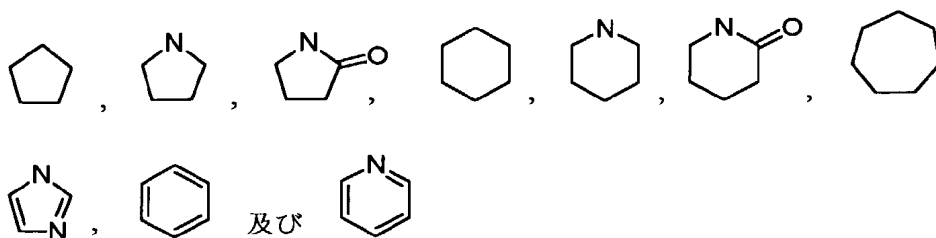


- 25 からなる群より選択される部分構造を含む2環性若しくは3環性の縮合環を有し



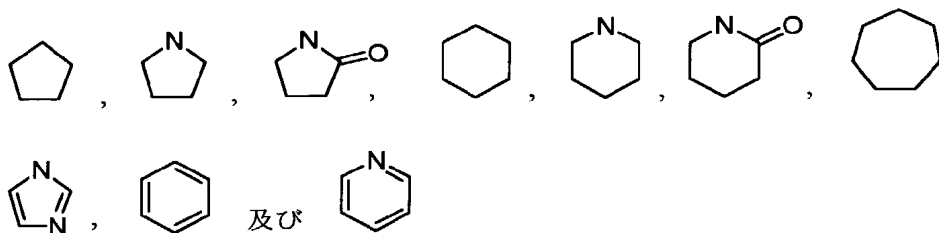
- ていてもよい、シクロ低級アルキル基、アリアル基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、フラザニル基、トリアゾリル基、ベンゾジオキサニル基
- 5 及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基若しくはイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、テ
- 10 トラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基、 $W_1$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $N$ 、 $R_q$ 、 $SO_2NR_q$ 、 $N(R_q)SO_2NR_r$ 、 $N(R_q)SO_2$ 、 $CH(OR_q)$ 、 $CONR_q$ 、 $N(R_q)CO$ 、 $N(R_q)CONR_r$ 、 $N(R_q)COO$ 、 $N(R_q)CSO$ 、 $N(R_q)COS$ 、 $C(R_q)=CR_r$ 、 $C\equiv C$ 、 $CO$ 、 $CS$ 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)NR_q$ 、 $OC(S)NR_q$ 、 $SC(O)$ 、 $SC(O)NR_q$ 又は $C(O)$
- 15  $O$ （ここにおいて、 $R_q$ 及び $R_r$ は、水素原子若しくは低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級
- 20 アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、

- 低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群より選択される置換基又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示す)、 $Y_1$ 及び $Y_2$ は、同一又は異なって、単結合又は該2環性若しくは3環性の縮合環を1個有していてもよい、直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基を示す)で示される置換基からなる群から選択される置換基
- 5
- 10 であって、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基を有していてもよい含窒素複素芳香環基、
- 2) 低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基及び低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基からなる群より選択される置換基(以下、環上置換基と略す。)が結合する環上の炭素原子、その隣接する炭素原子並びに当該環上置換基上の炭素原子、酸素原子及び/又は窒素原子
- 15
- 20
- 25 とともに一緒になって、



からなる群より選択される5員ないし7員環を形成する含窒素複素芳香環基又は  
 3) 式:  $Y_1-W_1-Y_2-R_p$  (式中、 $Y_1$ 、 $W_1$ 、 $Y_2$ 及び $R_p$ は前記の意味を有  
 する) で表される置換基が結合する環上の炭素原子、その隣接する炭素原子並び

5 に当該置換基上の炭素原子、酸素原子及び/又は窒素原子とともに一緒になって、



からなる群より選択される5員ないし7員環を形成する含窒素複素芳香環基、X  
 及びZは、同一又は異なって、炭素原子若しくは窒素原子を示すか、適宜、結合  
 する、 $R_1$ 又は $R_2$ 及び/若しくは $R_3$ と一緒に、CH又は窒素原子、Yは、

10 CO、SO又はSO<sub>2</sub>、 $R_1$ は、水素原子若しくは式:  $Y_3-W_2-Y_4-R_s$  (式中、

$R_s$ は、水素原子又は該置換基を適宜1ないし3個有していてもよい、低級アル  
 キル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロ低級アルキル基、アリー  
 ル基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル  
 基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エ

15 チレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリ

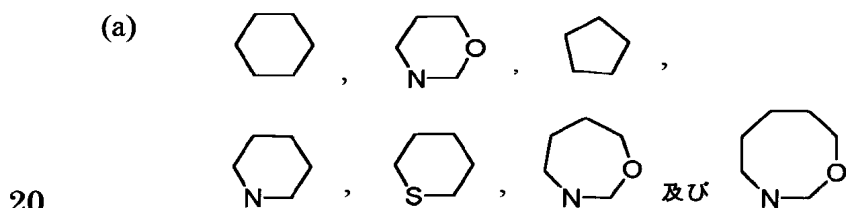
ミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、  
 ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチ  
 リジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、  
 ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリル基、

20 チアジアゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、フラザニル基、トリア

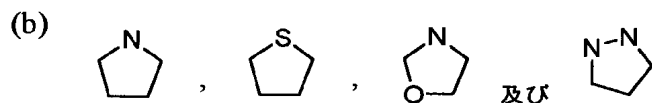
ゾリル基、ベンゾジオキサニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群よ



- シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群から選択される置換基並びに式： $Y_3-W_2-Y_4-R_5$ （式中、 $R_5$ 、 $W_2$ 、 $Y_3$ 及び $Y_4$ は、前記の意味を有する）で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一若しくは異なる置換基を有してもよい低級アルキル基であるか、又は、Xと共に窒素原子を形成し、 $R_2$ 及び $R_3$ は、同一又は異なって、独立して水素原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基若しくは式： $Y_3-W_2-Y_4-R_5$ （式中、 $R_5$ 、 $W_2$ 、 $Y_3$ 及び $Y_4$ は、前記の意味を有する）で示される置換基であるか、 $R_2$ 及び $R_3$ の何れか一方が、 $R_1$ 及びXと共に一緒になって形成する、



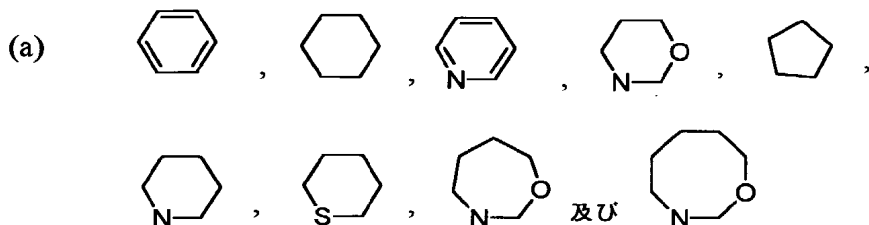
並びに



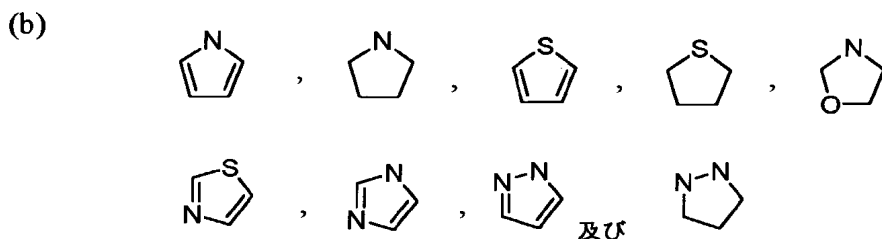
- からなる群より選択される飽和の5員ないし8員環基において、他方が結合して、環上の炭素原子若しくは窒素原子、当該環上の環上置換基に含まれる、炭素原子、酸素原子及び／又は窒素原子とともに5員ないし7員環形成するか、又は一緒に
- 25

- なって、スピロシクロ低級アルキル基、結合するZと共にオキシ基を形成するか、若しくは結合するZ、 $R_1$ 及びXと共に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1種若しくはそれ以上包含してもよく、低級アルキル基、置換基を有していてもよいスピロシクロ低級アルキル基、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群から選択される置換基並びに式： $Y_1-W_1-Y_2-R_p$ （式中、 $R_p$ 、 $W_1$ 、 $Y_1$ 及び $Y_2$ は、前記の意味を有する）で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基、さらには、適宜1ないし3個の同一若しくは異なる置換基を有してもよいシクロ低級アルキル基、アリール基、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、ピロリル基、

- フリル基、フラザニル基、トリアゾリル基、ベンゾジオキサニル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基並びにイソキサゾリニル基、イソキサゾリジニル基、テトラヒドロピリジル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基からなる群より選択される環と縮合していてもよい、



並びに



10

- からなる群より選択される飽和若しくは不飽和の5員ないし8員環基を形成し、 $R_4$ 及び $R_5$ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基若しくは式： $Y_3-W_2-Y_4-R_5$ （式中、 $R_5$ 、 $W_2$ 、 $Y_3$ 及び $Y_4$ は前記の意味を有する）で示される置換基又は低級アルキル基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルカノイルオキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級
- 15
- 20

アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基及び低級アルコキシイミノ基からなる群から選択さ

- 5 れる置換基並びに式： $Y_3-W_2-Y_4-R_s$ 。(式中、 $R_s$ 、 $W_2$ 、 $Y_3$ 及び $Y_4$ は前記の意味を有する)で示される置換基からなる群から選択される置換基であって、適宜1ないし3個の同一又は異なる置換基を有していてもよい、低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示し、式  $\equiv$  は、単結合又は二重結合を示す]で表される化合物又はその塩を有効成分として含有する C d k 4 及び/又は
- 10 C d k 6 阻害剤。



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04991

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D213/75, 81, 239/42, 47, 241/20, 40, 277/48, 82, 487/04, 519/00, 498/04, 409/12, 417/12, 401/10, A61K31/4402, 44, 4439, 505, 50, 415, 426, 428, 553, 5383, 4545, 4436, 4155, A61P43/00, 35/00,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D213/00-81, 239/00-47, 241/00-40, 277/00-82, 487/00-04, 519/00, 498/00-04, 409/00-12, 417/00-12, 401/00-10, A61K31/00-553

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
REGISTRY (STN) , CAPLUS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX PY PA	WO, 00/26203, A1 (PHARMACIA & UPJOHN S.P.A.), 11 May, 2000 (11.05.00), Claims; pages 30-31; page 62, lines 3 to 4; page 66, lines 25 to 26, etc. (Family: none)	1, 2, 4, 7, 8, 10
PX PY PA	WO, 99/65884, A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY), 23 December, 1999 (23.12.99), Claims; full text (Family: none)	1, 2 7, 8 10
PX PY	WO, 00/47577, A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC), 17 August, 2000 (17.08.00), specification, page 27, example 23 (Family: none)	1 7, 8
X Y	WO, 99/31086, A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC), 24 June, 1999 (24.06.99), specification, page 46, example 68 & EP, 1047691, A1	1 7, 8
A	WO, 99/24416, A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY), 20 May, 1999 (20.05.99),	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
17 November, 2000 (17.11.00)

Date of mailing of the international search report  
28 November, 2000 (28.11.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.


## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04991

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Full text & US, 6040321, A & AU, 9912955, A1 & BR, 9814124, A & EP, 1042307, A1	
Y	MARCH, J., "Advanced Organic Chemistry, Third Edition" John Wiley & Sons, p.786, 984-985 (1985)	7, 8
A	PINES, J. The cell cycle kinases. Semin. Cancer Biol., Vol.5, No.4, p.305-313 (1994)	10

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. <sup>7</sup> C07D213/75, 81, 239/42, 47, 241/20, 40, 277/48, 82, 487/04, 519/00, 498/04, 409/12, 417/12, 401/10, A61K31/4402, 44, 4439, 505, 50, 415, 426, 428, 553, 5383, 4545, 4436, 4155, A61P43/00, 35/00,		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. <sup>7</sup> C07D213/00-81, 239/00-47, 241/00-40, 277/00-82, 487/00-04, 519/00, 498/00-04, 409/00-12, 417/00-12, 401/00-10, A61K31/00-553		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX PY PA	WO, 00/26203, A1 (PHARMACIA & UPJOHN S. P. A.) 11. 5月. 2000 (11. 05. 00) 特許請求の範囲、および明細書第30-31頁、62頁3-4行、66頁25-26 行などを参照。 (ファミリーなし)	1, 2, 4, 7, 8, 10
PX PY PA	WO, 99/65884, A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 23. 12月. 1999 (23. 12. 99) 特許請求の範囲および全文献を参照。 (ファミリーなし)	1, 2 7, 8 10
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		
の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 17. 11. 00	国際調査報告の発送日 2011.00	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 齋藤 恵	4 P 9 1 6 4  電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX PY	WO, 00/47577, A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 17. 8月. 2000 (17. 08. 00) 明細書第27頁の例23を参照。 (ファミリーなし)	1 7, 8
X Y	WO, 99/31086, A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 24. 6月. 1999 (24. 06. 99) 明細書第46頁のExample 68を参照。 &EP, 1047691, A1	1 7, 8
A	WO, 99/24416, A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 20. 5月. 1999 (20. 05. 99) 全文献を参照 &US, 6040321, A &AU, 9912955, A1 &BR, 9814124, A &EP, 1042307, A1	1-10
Y	MARCH, J., "Advanced Organic Chemistry, Third Edition" John Wiley & Sons, p. 786, 984-985 (1985)	7, 8
A	PINES, J. The cell cycle kinases. Semin. Cancer Biol., Vol. 5, No. 4, p. 305-313 (1994)	10